Studien
in der
Einkohlenstoffreihe.

Inaugural-Dissertation

der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung
der hohen philosophischen Fakultät
der Universität Basel
zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Thor Hornemann
Apotheker aus Gjövik (Norwegen).

Universitätsverlag von Robert Noske in Borna-Leipzig
1931

Genehmigt von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung
der philosophischen Fakultät auf Antrag der Herren
Professoren Dr. H. Emde und Dr. H. Zörnig

Basel, den 16. Juni 1931

Professor Dr. W. Matthies, Dekan

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Frau und meiner Mutter

gewidmet

Inhalt.

	Seite
I. Methylierung mit Formaldehyd nach Plöchl . . .	7
II. Darstellung von Methylal und einigen Homologen .	44
III. Blausäure aus Methylamin	48
IV. Rhodanwasserstoff aus Methylamin	55

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544313_0124

I. Methylierung mit Formaldehyd nach Plöchl und die Darstellung von Methylamin.

Der lebende Organismus der Pflanzen und Tiere verfügt über Methylierungsmittel.

So werden Selen oder Tellur, in elementarer Form an Tiere verfüttert, als Methylverbindungen ausgeschieden [1]), und Pyridin, Hunden mit der Schlundsonde einverleibt, erscheint im Harne als Methyl-Pyridinium-Verbindung [2]).

Noch eindrucksvoller überzeugt eine vergleichende Betrachtung der Konstitutionsformeln von Stoffen, die aus Pflanzen oder Tieren isoliert worden sind, von der Fähigkeit des lebenden Organismus zur Methylierung.

So kommen von den Purinbasen verschiedene Methylierungsstufen, wie Theobromin und Coffein, nebeneinander in Pflanzen vor, und auch sonst unterscheiden sich z. B. ätherische Öle oder Alkaloide, die aus ein und derselben Pflanze stammen, oft nur durch verschiedene Methylierung am Sauerstoff oder Stickstoff.

Dagegen sind andere Alkylgruppen außer der Methylgruppe so selten in biogenen Stoffen an Sauerstoff oder Stickstoff gebunden, daß man den Schluß ziehen muß, daß an Alkylierungsmitteln dem lebenden Organismus nur solche zur Methylierung zur Verfügung stehen und keine anderen.

Es ist noch unbekannt, wie der lebende Organismus seine Methylierungen bewerkstelligt, aber bei der Rolle, die dem Formaldehyd für das chemische Geschehen bei Lebensvorgängen zugeschrieben wird, liegt der Schluß nahe, daß er bei den Methylierungsprozessen eine Rolle spielt.

Infolgedessen hat von den Methylierungsmethoden des Laboratoriums die mit Formaldehyd nach Plöchl [3]) besonderes Interesse als Parallele zu vermutlichen Biosynthesen.

Aber selbst für diese Methylierung mit Formaldehyd im Laboratorium

---

[1]) Hofmeister, Arch. exp. Pathol. Pharmokol. **33**, 118 (1894).
[2]) His, Arch. exp. Pathol. Pharmokol. **22**, 253 (1887).
[3]) I. Plöchl, B. **21**, 2117 (1888).

ist bis jetzt der Reaktionsmechanismus noch nicht sichergestellt, wie folgende Literaturübersicht zeigt:

1888 fand I. Plöchl, daß wässerige Ammonsulfatlösung beim Erwärmen mit Formaldehydlösung Kohlensäure entwickelt und Geruch nach Trimethylamin annimmt. Er formulierte den Reaktionsvorgang für Mono-, Di- und Trimethylamin in drei aufeinanderfolgenden Phasen wie folgt:

(1) $SO_4(NH_4)_2 + 3\,CH_2O = SO_4(NH_3CH_3)_2 + CO_2$;

(2) $SO_4(NH_3CH_3)_2 + 3\,CH_2O = SO_4(NH_2(CH_3)_2)_2 + CO_2$;

(3) $SO_4(NH_2(CH_3)_2)_2 + 3\,CH_2O = SO_4(NH(CH_3)_3)_2 + CO_2$,

und nahm die dem Monomethylamin und Dimethylamin entsprechenden Formaldehydverbindungen als Zwischenglieder an.

Die Grundlagen Plöchls für diese Formulierung sind:

Versetzt man eine neutrale Formaldehydlösung bei gewöhnlicher Temperatur mit Chlorammon oder einem anderen Ammoniumsalz, so tritt sofort stark saure Reaktion gegen Tropaeolin auf. Beim Erwärmen der Lösung auf dem Wasserbade entwickelt sich Kohlensäure, z. B. bei Anwendung von 10 g Ammoniumsulfat und 150 g 16%iger Formaldehydlösung 50 Stunden lang; bei Anwendung von Druckflaschen vollzieht sich die Reaktion in kürzerer Zeit. Die Kohlensäure führt etwas Formaldehyd mit sich fort. Das Reaktionsgemisch liefert beim Eindampfen einen sirupösen Rückstand, der in der Hauptsache aus Trimethylaminsulfat neben geringen Mengen von „Formodimethylaminsulfat" besteht, die beide als Platinsalze isoliert und analysiert wurden.

Wird die Reaktion mit einer ungenügenden Menge Formaldehyd ausgeführt oder frühzeitig unterbrochen, so läßt sich nach Plöchl zuweilen die Formaldehydverbindung des Monomethylamins durch alkoholische Pikrinsäurelösung als schwerlösliches Pikrat nachweisen.

Bringt man ferner Mono- und Dimethylaminchlorhydrat mit Formaldehydlösung bei gewöhnlicher Temperatur zusammen, so bilden sich nach Plöchl zunächst wenigstens teilweise die entsprechenden Formaldehydverbindungen. Beim Erhitzen auf dem Wasserbade entwickelt sich nach Plöchl in beiden Fällen Kohlensäure, beim Monomethylaminchlorhydrat bei weitem mehr als beim Dimethylaminsalz, und es entsteht Trimethylamin. Reines salzsaures Trimethylamin bleibt beim Erhitzen mit Formaldehydlösung unverändert, es entwickelt sich auch keine Kohlensäure.

Alles dies ist von Plöchl lediglich qualitativ untersucht worden, dagegen ist die Annahme durch keinerlei quantitative Versuche gestützt, daß gemäß den Gleichungen (1)—(3) zur Bildung von 2 N-Methylgruppen

drei Molekel Formaldehyd verbraucht werden und eine Molekel Kohlensäure entsteht.

Schon vor Plöchl war bekannt, daß aus Formaldehyd und freiem Ammoniak beim Erwärmen Hexamethylentetramin $(CH_2)_6N_4$ entsteht, und S. Kolotow[4]) hatte bereits nachgewiesen, daß Formaldehyd bei 100° mit freien primären Aminen nach der Gleichung:

$$R^1NH_2 + CH_2O = R^1N : CH_2 + H_2O$$

reagiert, mit sekundären Aminen Methylbasen vom Typus des Tetraäthylmethylen-diamins

$$(C_2H_5)_2N \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2$$

liefert, und Trimethylamin unverändert läßt.

Brochet und Cambier[5]) knüpften an die Arbeiten von Plöchl an und ermittelten, daß aus Chlorammon und Formaldehyd beim Erwärmen zum Sieden in offenen Gefäßen Monomethylaminhydrochlorid als Hauptprodukt entsteht, wenn Chlorammon im Überschusse ist, dagegen Trimethylamin als Hauptprodukt, falls Formaldehyd überwiegt.

In beiden Fällen wird Kohlensäure entwickelt. Die Arbeitsweise von Brochet und Cambier zur Darstellung von Methylamin aus Chlorammon und Formaldehydlösung ist S. 19 wiedergegeben.

Zur Erklärung des Reaktionsverlaufes nahmen Brochet und Cambier[6]) an, daß Trimethylentriaminhydrochlorid $(CH_2 : NH, HCl)_3$ durch Polymerisation von Methylenimin $CH_2 : NH$ als Primärprodukt aus Chlorammon und Formaldehyd entsteht, und weiter mit Formaldehyd unter Bildung von Methylaminhydrochlorid und Kohlensäure reagiert, gleichgültig, ob Formaldehyd im Überschusse ist oder nicht:

(4) $2(CH_2 : NH \cdot HCl)_3 + 3\,CH_2O + 3\,H_2O \longrightarrow 6\,CH_3NH_2 \cdot HCl + 3\,CO_2$.

Analog soll aus Monomethylamin Dimethylamin entstehen:

(5) $3\,CH_3NH_2 \cdot HCl + 3\,CH_2O \longrightarrow (CH_2 : N \cdot CH_3HCl)_3 + 3\,H_2O$,

(6) $2(CH_2 : N \cdot CH_3 \cdot HCl)_3 + 3\,CH_2O + 3\,H_2O \longrightarrow 6\,(CH_3)_2NH \cdot HCl + 3\,CO_2$,

und aus Dimethylamin Trimethylamin:

(7) $$2(CH_3)_2 \cdot NH \cdot HCl + CH_2O = \begin{matrix}(CH_3)_2N \cdot HCl \\ \\ (CH_3)_2N \cdot HCl\end{matrix} \!\!> CH_2 + H_2O,$$

(8) $((CH_3)_2N \cdot HCl)_2CH_2 + CH_2O + H_2O = (CH_3)_3 \cdot N \cdot HCl + CO_2$.

---

[4]) S. Kolotow, Journ. russ. phys. chem. Ges. 1885, 1; B. **18**, Ref. 611 (1885).

[5]) Brochet u. Cambier, C. r. **120**, 449. 557 (1895); Bull. Soc. chim. (III) **13**, 99. 209. 392. 533. 673 (1895).

[6]) Brochet u. Cambier, Bull. Soc. chim. (III) **13**, 411 (1895).

Also sollen auch hier auf 2 N-Methylgruppen 3 Mol. Formaldehyd verbraucht werden und 1 Mol. Kohlensäure entstehen.

Diese gesamten Umsetzungen sollen quantitativ verlaufen, exakte experimentelle Belege dafür sind aber von Brochet und Cambier ebensowenig beigebracht worden wie für die Existenz der hypothetischen Zwischenprodukte.

Trillat[7]) hat auf die Darstellung von Monomethylamin aus Chlorammon und Formaldehyd schon vor Brochet und Cambier Patente[8]) genommen.

W. Eschweiler[9]) formulierte später ähnlich wie Plöchl die Reaktion zwischen Ammoniak oder Ammoniumsalzen in der Hitze in der Annahme, daß auf zwei durch Methyl zu ersetzende Wasserstoffatome drei Molekel Formaldehyd zu verwenden sind:

$$(9) \qquad 2NH_3 + 3CH_2O = 2H_2N \cdot CH_3 + CO_2 + H_2O,$$

$$(10) \qquad 2NH_3 + 6CH_2O = 2HN(CH_3)_2 + 2CO_2 + 2H_2O,$$

$$(11) \qquad 2NH_3 + 9CH_2O = 2N(CH_3)_3 + 3CO_2 + 3H_2O,$$

die Reaktion wird vielfach Eschweiler-Reaktion genannt, obwohl sie von Plöchl entdeckt wurde.

A. Koeppen[10]), ein Mitarbeiter Eschweilers, gab folgende Vorschrift an zur Darstellung von Trimethylamin aus Chlorammon und Formaldehyd, die als präparativ gut ausgearbeitetes Beispiel einer N-Methylierung nach Plöchl dienen mag:

Man erhitzt in einem Autoklaven eine Lösung von 50 g Chlorammon in 440 g 40%igem Handels-Formalin innerhalb 2—3 Stunden auf 120°. Das Manometer zeigt dann 4—5 Atmosphären Druck, steigt jedoch innerhalb 10 Minuten auf 35—40 Atmosphären. Bei längerem Erhitzen auf 120° wächst der Druck nicht mehr, die Reaktion ist beendet. Man entläßt nach dem Erkalten vorsichtig den Kohlensäuredruck und verarbeitet den Ansatz auf Trimethylaminhydrochlorid. Die Ausbeute beträgt 70—80 g Trimethylaminhydrochlorid, also 73—85% der Theorie, bezogen auf Ammoniumchlorid.

Ob mengenmäßig die Reaktionsprodukte dem angenommenen Reaktionsmechanismus entsprechen, ist wiederum weder von Eschweiler noch von Koeppen ermittelt worden.

Als einziges Nebenprodukt der Reaktion beobachteten bis dahin Brochet und Cambier eine 60—70%ige wässerige Lösung von Methylal, was erklären könnte, daß nach Plöchl Formaldehyd von der Kohlensäure mitgeführt wird, die sich bei der Reaktion entwickelt.

---

[7]) Trillat, Bull. Soc. chim. (III) **15**, 321 (1896).
[8]) Fr. Pat. 230714 (1893); D.R.P. 73872 (1893).
[9]) W. Eschweiler, D.R.P. 80520; B. **18**, 880 (1905).
[10]) A. Koeppen, B. **38**, 882 (1905); vgl. auch D.R.P. 270260 (Schmitz); C. 1914 I. 830.

Eschweiler hat stets mit überschüssigem Formaldehyd gearbeitet und infolgedessen bis zu den tertiären Aminen methyliert, z. B.:

Äthylamin zu Dimethyl-äthyl-amin[11]),
Benzylamin zu Dimethylbenzylamin,
Äthylendiamin zu Tetramethyläthylendiamin,
Piperazin zu Dimethylpiperazin,
Piperidin zu Methylpiperidin.

Clarke[12]) wandte viele Jahre später die Methylierungsmethode von Plöchl an, um primäre in tertiäre Amine überzuführen, und kennzeichnete den Vorteil der Methode dahin, daß das Endprodukt aus dem Hydrochlorid des reinen tertiären Amins besteht, ohne daß primäre oder sekundäre Amin- oder quartäre Ammoniumsalze als Verunreinigungen auftreten.

Recht befriedigend verläuft nach Clarke die Reaktion immerhin nur bei primären Monoaminen, wenn auch jedesmal eine gewisse Zersetzung eintrat, die zur Bildung von Trimethylamin führte. Dagegen fand er entgegen den Angaben von Eschweiler[13]), daß die Methylierung von Tetra-, Hexa- und Hepta-Methylendiaminen (z. B. Piperazin-Dimethylpiperazin) nicht zum gewünschten Ergebnisse führt; das Hauptprodukt war jeweils Trimethylamin, daneben bildeten sich nichtflüchtige Basen von offensichtlich hohem Molekulargewicht, und unvollständig methylierte Substanzen.

Decker und Becker[14]) stellten durch Methylierung mit Formaldehyd aus ω-Phenäthylamin Dimethylphenäthylamin her, und aus Norhydrohydrastinin Hydrohydrastinin[15]).

Zur Theorie der N-Methylierung mit Formaldehyd berücksichtigen Decker und Becker[16]) nur die Methylierung der sekundären Amine zu tertiären, „da offenbar der Übergang eines primären in ein tertiäres Amin durch stufenweisen Eintritt von zwei Methylgruppen unter Wiederholung des gleichen Vorganges erfolgt".

„Wir nehmen an, daß das Salz eines sekundären Amins RR'NH·HAc (wo Ac einen beliebigen Säurerest, in den bisher bekannten Beispielen also Cl bedeutet) mit 2 Mol. Formaldehyd (als Orthoglykol gedacht) reagiert in der Weise, wie z. B. 2 Mol. Methylalkohol mit salzsaurem Anilin Dimethylanilinhydrochlorid geben:

$$(12) \qquad R\cdot R'N\begin{matrix}H\\H\\Ac\end{matrix} + \begin{matrix}OH\cdot CH_2OH\\OH\cdot CH_2OH\end{matrix} = R\cdot R'N\begin{matrix}CH_2OH\\CH_2OH\\Ac\end{matrix} + 2H_2O\,.$$

[11]) Vgl. auch Knorr und Pschorr, B. **38**, 3179 (1896).
[12]) Clarke, Soc. **103**, 1695 (1913).
[13]) Eschweiler, D.R.P. 80520 (1893).
[14]) Decker u. Becker, B. **45**, 2406 (1912).
[15]) Decker u. Becker, A. **395**, 359 (1913).
[16]) Decker u. Becker, A. **395**, 360 (1913).

Die beiden an Stickstoff gebundenen Methanolgruppen wirken nun aufeinander — dafür lassen sich leicht Beispiele aus der Literatur anführen —, indem unter Wasserabspaltung intramolekular analog der Cannizzaroschen Reaktion die eine Gruppe zum Methyl reduziert, die andere zum Formyl oxydiert wird, wie folgt:

$$(13)\quad R\cdot R'N\begin{cases}CH_2OH\\CH_2OH\\Ac\end{cases} = R\cdot R'N\begin{cases}CH_3\\CHO\\Ac\end{cases} + H_2O = R.R'N(CH_3)\cdot HCl + HCOOH.$$

Das entstehende Salz entspricht einem höchst unbeständigen Verbindungstypus — den Additionsprodukten von Chlorameisensäure an tertiären Aminen —, der in Gegenwart von Wasser Ameisensäure abspaltet unter Bildung des Salzes von tertiärem Amin, wie im letzten Glied der Gleichung angedeutet.

Dieser Reaktionsmechanismus erklärt auch, weshalb keine quaternären Basen bei der Eschweilerschen Reaktion entstehen. Würde die Entstehung der Methylgruppe etwa schlechthin auf die reduzierenden Eigenschaften des Formaldehyds zurückzuführen sein, so ist nicht einzusehen, weshalb das durch Einwirkung von Formaldehyd auf salzsaures tertiäres Amin entstehende Methanolamin nicht zum quaternären Salz,

$$(14)\qquad R\cdot R'N\begin{cases}CH_3\\CH_2OH\\Ac\end{cases} \longrightarrow R\cdot R'N\begin{cases}CH_3\\CH_3\\Ac\end{cases},$$

reduziert werden sollte. Dies findet aber nicht statt, da in den Reaktionsprodukten keine quaternären Salze nachzuweisen sind. Die Reduktion der Methanolgruppe geht aber nur dann von statten, wenn neben ihr eine zweite Methanolgruppe steht."

Diese theoretischen Annahmen von Decker und Becker sind jedoch durch keinerlei Experimente gestützt. Aber es taucht zum ersten Male der Gedanke auf, daß auf eine N-Methyl-Gruppe 2 Mol Formaldehyd verbraucht werden und 1 Mol. Ameisensäure entsteht.

Über den Verlauf und die Zwischenprodukte der Einwirkung von Formaldehyd auf die Salze des Ammoniaks, primärer und sekundärer Amine nach Plöchl hat dagegen P. Knudsen[17]) fast gleichzeitig wichtige experimentelle Feststellungen gemacht, leider ohne sie für die Erklärung des Reaktionsmechanismus auszuwerten:

Er wies nach, daß die Reaktion nicht nur ein ausgezeichnetes Verfahren zur Darstellung von Trimethylamin[18]) und Monomethylamin[19]) bietet, sondern auch für die Herstellung von Dimethylamin brauchbar ist:

Eine Lösung von 100 g Chlorammon in 1 kg 40%iger Formaldehydlösung wird zuerst langsam, nachher rascher aus einer Retorte destilliert, bis sich der Rückstand trübt und bräunt. Man setzt die Basen mit Alkali in Freiheit und verwandelt sie in die Hydrochloride. Chloroform läßt unverändert Chlor-

[17]) P. Knudsen, B. **47**, 2694 (1914).
[18]) A. Koeppen, B. **38**, 882 (1905).
[19]) Brochet u. Cambier, Bull. Soc. chim. (III) **13**, 533 (1895).

ammon und Methylaminhydrochlorid ungelöst; Dimethylamin wird von Trimethylamin als Nitrosoverbindung getrennt. Es wurden erhalten: 5,7 g Chlorammon, 11,3 g salzsaures Methylamin, 66,1 g salzsaures Dimethylamin, 44,4 g salzsaures Trimethylamin.

Knudsen wies weiter als erster nach, daß die Reaktion bei gelindem Erwärmen zwischen Chlorammon und Formaldehyd in wässeriger Lösung zunächst nicht unter Kohlensäureentwicklung, sondern unter Bildung von Ameisensäure verläuft, denn entsprechende Mischungen, bis zur beginnenden Kohlensäureentwicklung auf 70—80° erwärmt, geben nach dem Erkalten an Äther beträchtliche Mengen Ameisensäure ab.

Nach Knudsen entspricht der Vorgang der Gleichung:

(15) $$2\,CH_2O + NH_3 \longrightarrow CH_5N + HCOOH,$$

aber das entstehende Methylamin kondensiert sich sofort mit überschüssigem Formaldehyd zu Dimethyl-pentamethylen-tetramin, das dem Hexamethylentetramin nahe steht und in Form von Salzen isoliert wurde. Das Hydrochlorid des Dimethyl-pentamethylen-tetramins synthetisierte Knudsen auch aus Hexamethylentetramin, Methylamin und konzentrierter wässeriger Salzsäure.

Schließlich hat Knudsen[20]) gefunden, daß, wenn man salzsaures Methylendiamin $CH_2(NH_2)_2$ mit Formaldehydlösung erhitzt, Kohlensäure unter Bildung von salzsaurem Methylamin entweicht.

Als K. Heß[21]) fast zur selben Zeit die N-Methylierung nach Plöchl auf sekundäre Aminoalkohole anwandte, erhielt er bei etwa 120° tertiäre Aminoketone, z. B.:

(16) $$\begin{array}{l} CH_2\cdot CHOH\cdot R \\ | \\ NH\cdot R \end{array} + CH_2O = \begin{array}{l} CH_2 - CO\cdot R \\ | \\ N(CH_3)\cdot R \end{array} + H_2O$$

Dabei wurde keine Kohlensäure beobachtet.

Mit F. Merck und Cl. Uibrig verwandelte Heß[22]) analog Aminoalkohole mit primärer Alkoholgruppe in tertiäre Aminoaldehyde und deutete den Reaktionsmechanismus so:

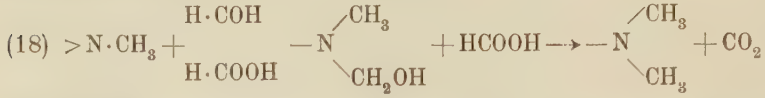
Primäres Einwirkungsprodukt von Aldehyd auf Aminoalkohol sei ein Aldehydammoniak, von dem angenommen wird, daß er Formaldehyd zu Ameisensäure und diese zu Kohlensäure oxydieren könne; bei höherer Temperatur (106°—110°) wird die Carbinolgruppe oxydiert und gleichzeitig die Gruppe $=N\cdot CH(OH)-$ zu $=N\cdot CH_2-$ reduziert. Diesen Vorgang kann man nach Heß als intramolekulare Cannizzaro-Umlagerung bezeichnen. Für den Fall der Methylierung von Ammoniak durch Formaldehyd nimmt Heß folgende Reaktionen an:

---

[20]) Knudsen, B. **47**, 2701 (1914).
[21]) K. Heß, B. **46**, 4104 (1913); D.R.P. 287802 und 291232 (Bayer & Co.).
[22]) K. Heß, B. **48**, 1887 (1915).

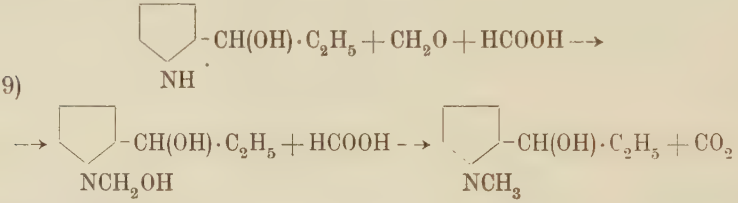
(17) $>NH + CH_2O \rightarrow >N \cdot CH_2 \cdot OH \rightarrow >N \cdot CH_3 + HCOOH$

für den Eintritt einer zweiten Methylgruppe liefert dann die entstandene Ameisensäure das Mittel, auf das sich die oxydierende Wirkung des Aldehydammoniaks nunmehr erstreckt:

(18) 

und so fort.

Bei Einwirkung von Formaldehyd und Ameisensäure auf sekundäre Aminoalkohole erhielt Heß den entsprechenden methylierten Aminoalkohol und Kohlensäure, was als Oxydation von Ameisensäure zu Kohlensäure im Sinne der Reaktionsfolge:

(19) 

gedeutet wurde.

E. A. Werner[23]) entdeckte, daß entgegen Brochet und Cambier das leichtflüchtige Destillat, daß beim Erhitzen von technischer Formaldehydlösung mit Chlorammon auf 50°—104° im Gewicht von etwa 20% der benutzten Formaldehydlösung übergeht, nicht eine 60—70%ige wässerige Lösung von Methylal ist, sondern als Hauptbestandteil Ameisensäuremethylester enthält. Dabei war die Zusammensetzung des Destillates ungefähr konstant, ob nun Ammoniumchlorid oder Formaldehyd im Überschuß verwandt wurde. Wurde Methylamin (II) statt Chlorammon (I) benutzt, so enthielt das Destillat Methylal und Ameisensäureester in nahezu gleichem Verhältnisse, dagegen fehlte bei Dimethylamin (III) das Methylformiat im Destillate fast völlig, und es trat auch Kohlensäure nur in Spuren auf.

	I Chlorammon	II Monomethylamin-hydrochlorid	III Trimethylamin hydrochlorid
Erhitzungstemperatur	104°	104°	110°
Methylformiat %	39,0	13,10	0,13
Methylal %	34,6	13,32	8,70
Freie Ameisensäure %	1,6	3,64	2,80
Wasser %	24,8	69,94	88,37
Kohlensäureentwicklung	stark	stark	Spuren

[23]) E. A. Werner, Soc. **111** 844 (1917).

Die Entstehung von Methylal ist nach Werner das normale Ergebnis der Reaktion von Formaldehyd und Methylalkohol, der im Handelsformalin stets enthalten ist, unter dem Einflusse von Salzsäure, die bei der Reaktion frei wird. Dagegen deutet er weniger überzeugend das Auftreten von Ameisensäure und Kohlensäure als Oxydation von Formaldehyd, wobei Wasser zugleich als oxydierendes und reduzierendes Agens angenommen wird.

Mischt man Handels-Formaldehydlösung mit wässeriger Ammoniumchloridlösung, so erwärmt sich die Mischung und wird stark sauer; Formaldehyd macht aus Ammoniumchlorid Salzsäure frei. Dabei soll über Amino-Carbinol Methylenimin-Hydrochlorid entstehen (20), das durch die freie Salzsäure verhindert wird, sich zu polymerisieren:

$$\text{(20)}\quad \text{HCOH} + \text{NH}_3(\text{HCl}) \longrightarrow \text{H}\cdot\text{CH}\begin{matrix}\diagup\text{OH}\\ \diagdown\text{NH}_2(\text{HCl})\end{matrix} \longrightarrow \text{CH}_2:\text{NH}(\text{HCl}) + \text{H}_2\text{O}$$

Beim Erhitzen soll dann Wasser das Methylenimin zu Methylamin hydrieren und gleichzeitig Formaldehyd zu Ameisensäure oxydieren (21):

$$\text{(21)}\quad \text{CH}_2:\text{NH}(\text{HCl}) + \text{H}_2\text{O} + \text{HCOH} \longrightarrow \begin{matrix}\diagup\text{CH}_3\\ \diagdown\text{NH}_2(\text{HCl})\end{matrix} + \text{HCOOH}.$$

Der größere Teil der Ameisensäure, der nicht zu Ameisensäuremethylester verestert wird, soll zu Kohlensäure und Wasser oxydiert werden, jedoch formuliert Werner diesen Vorgang nicht.

Bei höherer Temperatur soll analog (20) Methylaminhydrochlorid mit Formaldehyd N-Methyl-Methyleniminhydrochlorid bilden (22), und dieses soll nach (23) analog (21) in Dimethylaminhydrochlorid übergehen, also wieder so, daß Wasser gleichzeitig reduziert und oxydiert:

$$\text{(22)}\quad \text{HCOH} + \begin{matrix}\diagup\text{CH}_3\\ \diagdown\text{NH}_2(\text{HCl})\end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix}\diagup\text{CH}_3\\ \diagdown\text{CH}_2:\text{N}(\text{HCl})\end{matrix} + \text{H}_2\text{O}$$

$$\text{(23)}\quad \begin{matrix}\diagup\text{CH}_3\\ \diagdown\text{CH}_2:\text{N}(\text{HCl})\end{matrix} + \text{H}_2\text{O} + \text{HCOH} \longrightarrow \begin{matrix}\diagup\text{CH}_3\\ \diagdown\text{NH}(\text{HCl})\\ \diagdown\text{CH}_3\end{matrix} + \text{HCOOH}$$

Aus Dimethylaminhydrochlorid und Formaldehyd soll dann in abweichender Reaktion nach (24) eine gegen Formaldehyd stabile Methylenbase entstehen, die sich bei höherem und längerem Erhitzen nach (25) in Trimethylamin und N-Methyl-methylenimin spaltet, ohne daß beim Übergange von Di- zu Trimethylamin Kohlensäure entsteht:

(24) $$HCOH + 2\,NH(HCl)\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix}N(CH_3)_2(HCl)\\N(CH_3)_2(HCl)\end{matrix}CH_2 + H_2O$$

(25) $$\begin{matrix}N(CH_3)_2(HCl)\\N(CH_3)_2(HCl)\end{matrix}CH_2 \longrightarrow \begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}N - CH_3(HCl) + CH_2 : N(HCl)\begin{matrix}CH_3\end{matrix}$$

Jones und Wheatley[24]) schlossen sich dieser Hypothese an, die im wesentlichen die hypothetischen Zwischenprodukte von Brochet und Cambier voraussetzt und zum Teil direkt die von ihnen formulierten, aber nicht bewiesenen Gleichungen benutzt, vgl. oben (4) bis (8)

Aber Emde[25]) machte dagegen in einer vorläufigen Mitteilung geltend, daß die Fundamentalannahme der Hypothese von Werner, Wasser könne unter den Bedingungen der N-Methylierung nach Plöchl, also schon bei 100° und Atmosphärendruck, gleichzeitig reduzierend und oxydierend wirken, vom physikalisch-chemischen Standpunkte aus Bedenken erregen müsse, und vermutete hinter dieser angenommenen Doppelrolle des Wassers als Primärreaktion Dismutation des Formaldehyds zu Methylalkohol und Ameisensäure, also eine extramolekulare Cannizzaro-Umlagerung.

Emde stellte als Arbeitshypothese auf, daß bei der N-Methylierung mit Formaldehyd nach Plöchl die Methylgruppen auf zweierlei Weise entstehen können: Einmal durch die methylierende Wirkung von Methylchlorid oder anderen Methylestern je nach der Säure, deren Ammonium oder Aminsalz man bei der Reaktion benutzt, dann durch CO_2-Abspaltung aus einem O-Ameisensäureester, einem hypothetischen Zwischenprodukt, oder, anders ausgedrückt, durch Hydrierung einer Schiffschen Base mittels Ameisensäure, die dabei in Kohlensäure übergeht, wie das bekanntlich regelmäßig bei Hydrierungen mit Ameisensäure der Fall ist.

Als experimentelle Stütze für diese Auffassung führte Emde an, daß man auch mit methylalkoholfreiem Formalin bei der Plöchl-Reaktion eine gewisse Menge Ameisensäure-methylester bekommt, und weiter, daß man beim Erhitzen von Paraform mit wässeriger Salzsäure unter den Bedingungen der N-Methylierung nach Plöchl u. a. sehr beträchtliche Mengen Methylchlorid und Ameisensäure erhält, ebenso wie nach Tischtschenko[26]) polymerisierter Formaldehyd beim Erhitzen mit konzentrierter wässeriger Salzsäure im Rohr auf 100° in Methylchlorid und Ameisensäure übergeht.

---

[24]) Jones u. Wheatley, Journ. Americ. chem. soc. **40**, 1411 (1919).
[25]) Emde, Apoth.-Ztg. 1929, 1125.
[26]) Tischtschenko, Jahresber. Fortschr. Chem. 1883, 1989.

H. Rupe, Fr. Buxtorf und W. Flatt[27]) schließlich erhielten bei dem Versuche, Aminocampher nach Plöchl mit Formaldehyd zu methylieren, nicht Dimethylaminocampher, sondern Campherchinon (bis zu 87%) und Tetramethyl-äthylendiamin $(CH_3)_2N \cdot CH_2CH_2 \cdot N(CH_3)_2$, sowie etwas Ameisensäure und reichlich Kohlensäure. Bei der Trimethylamin-Darstellung nach Koeppen[28]) (vgl. S. 10) bildet sich dagegen, wie sie nachwiesen, kein Tetramethyläthylendiamin. Sie schließen sich der Hypothese von Emde an, daß der Primärvorgang bei der N-Methylierung nach Plöchl eine Cannizzaro-Umlagerung von Formaldehyd zu Methylalkohol und Ameisensäure ist.

Aus diesem Überblick über die chemische Literatur, welche sich mit der N-Methylierung nach Plöchl befaßt, ergibt sich also, daß der Reaktionsmechanismus noch keineswegs bewiesen ist. Es bestehen wohl eine Anzahl mehr oder weniger plausibler Hypothesen auf Grund von Analogieschlüssen, aber zwingende experimentelle Beweise liegen noch für keine von ihnen vor.

Wir haben uns daher die Aufgabe gestellt, die Reaktionsprodukte bei der N-Methylierung nach Plöchl so quantitativ wie möglich zu erfassen, und dafür das Beispiel der Darstellung von Methylamin aus Chlorammon und Formaldehydlösung nach Brochet und Cambier gewählt. Das Ziel war die Entscheidung, wie viel Ameisensäure auf eine N-Methylgruppe gebildet wird.

Im analytischen Gramm-Maßstabe ist diese Aufgabe mit einfachen Hilfsmitteln nicht lösbar, weil die Reaktionsprodukte analytisch nicht exakt nebeneinander bestimmbar sind. Es handelt sich nämlich um folgende Stoffe nebeneinander in sehr verschiedenen Mengen, wobei die mit * bezeichneten erstmals von uns nachgewiesen sind:

1. Im Destillationsrückstand:
   - Ammoniumchlorid
   - Methylaminhydrochlorid
   - Dimethylaminhydrochlorid
   - Trimethylaminhydrochlorid
   - *Ameisensäure
   - Formaldehyd
   - Salzsäure (Spuren)
2. Im flüssigen Destillat:
   - Ameisensäuremethylester
   - Methylal
   - *Methylalkohol
   - Wasser

---

[27]) H. Rupe, Fr. Buxtorf u. W. Flatt, Helv. chim. acta **13**, 1026 (1930).
[28]) A. Koeppen, B. **38**, 882 (1905).

3. Im gasförmigen Destillat:

Kohlensäure
*Ameisensäuremethylester
*Methylal } (Spuren)
*Methylalkohol }

Aber dadurch, daß wir im Kilomaßstabe in besonders ausgebildeter Apparatur arbeiteten, konnten wir mit hinreichender Genauigkeit den Nachweis erbringen, daß N-Methylgruppen und Ameisensäure im molekularen Verhältnisse entstehen. Das ist eine starke Stütze für die Auffassung von Emde, daß der Primärvorgang bei der N-Methylierung nach Plöchl eine Cannizzaro-Reaktion in saurer Lösung ist, analog der bereits erwähnten Reaktion von Tischtschenko:

(26) $$2\,CH_2O + HCl \longrightarrow CH_3Cl + HCOOH.$$

Ehe jedoch daraus endgültige Schlüsse auf den Reaktionsmechanismus gezogen werden, muß noch an anderen Beispielen der Verlauf der N-Methylierung nach Plöchl quantitativ verfolgt werden, wozu unsere Arbeitsweise den Weg zeigt, und wobei besonders die von uns ausgebildete Apparatur nützlich sein wird.

Experimenteller Teil.

Als Paradigma wählten wir gerade die Darstellung von Monomethylamin aus Chlorammon und Formaldehydlösung, weil sie offene Gefäße zu verwenden gestattet, sich über ein solches Zeitintervall erstreckt, daß sich die einzelnen Phasen gut verfolgen lassen, und billige Ausgangsmaterialien verwendet, so daß man im größeren Maßstabe arbeiten kann.

Die Vorschrift von Brochet und Cambier[29]) zur Herstellung von Monomethylamin aus Chlorammon und Formaldehydlösung lautet:

Im 3 l-Kolben, versehen mit Wurtz-Aufsatz, Thermometer und absteigendem Kühler, erhitzt man 2 kg Handels-Formalin (40%) und 1 kg Chlorammon. Die Flüssigkeit wird stark sauer und färbt sich gelb. Gegen 40° siedet sie lebhaft auf; man drosselt die Flamme. Es destilliert reichlich Methylal über. Man erhitzt weiter bis 95° und wechselt dann die Vorlage; das Destillat enthält nach Brochet und Cambier 60—70% Methylal. Man konzentriert die Lösung, bis Chlorammon sich abzuscheiden beginnt; beim Abkühlen wird die Ausscheidung vollständig. Die Lösung enthält fast reines Monomethylaminhydrochlorid, das durch Umkristallisieren aus absolutem Alkohol gereinigt wird.

Verwendet man statt Chlorammon und Formalin einen Teil Hexamethylentetramin und drei Teile Salzsäure, so bildet sich kein Methylal; die Bildung von Methylamin aus Hexamethylentetramin und Salzsäure nahmen Brochet und Cambier [30]) als quantitativ an gemäß der Gleichung:

$$C_6H_{12}N_4 + 4\,HCl + 4\,H_2O \longrightarrow 4\,(CH_3NH_2 \cdot HCl) + 2\,CO_2$$

Wir führten die Reaktion zunächst in der einfachen Destillationsapparatur aus, die Brochet und Cambier benutzten, und beobachteten Folgendes, wenn wir von methylalkoholhaltiger Handels-Formadehydlösung ausgingen und außer Chlorammon eine Anzahl anderer Ammonsalze als Ausgangsmaterial benützten:

1. Chlorammon.

Läßt man in einem Destillationskolben:

200 g Chlorammon
400 g Handels-Formaldehydlösung

24 Stunden unter häufigem Umschütteln bei 15° stehen, so löst sich nicht alles Chlorammon auf. Das Gemisch reagiert von Anfang an stark

[29]) Brochet u. Cambier, Bull. Soc. chim. **13**, 534 (1895).
[30]) Brochet u. Cambier, Bull. Soc. chim. (III) **13**, 395 (1895).

sauer gegen Kongo, riecht anfangs nach Salzsäure und nach Formaldehyd, später außerdem nach Ameisensäure; es ist bei gewöhnlicher Temperatur farblos.

Erhitzt man das Gemisch langsam auf dem Baboblech am absteigenden Kühler, so beobachtet man merkwürdige Farberscheinungen, die bisher in der Literatur noch nicht beschrieben sind.

Schon bei 25° Innentemperatur beginnen sich Schlieren zu entwickeln, indem das Chlorammon explosionsartig in der Flüssigkeit umhergeschleudert wird. Bei etwa 50° färbt sich die Flüssigkeit lichtgelb, bei 60° kanariengelb, bei 70° Innentemperatur beginnt ein leichtflüchtiges Destillat überzugehen, zunächst sehr langsam, bei etwa 100° lebhaft, zugleich hat sich alles Chlorammon gelöst, und die Farbe hat sich langsam in Hellgrün geändert, geht dann wieder auf Gelb zurück und bleibt so. Diese vorübergehende Grünfärbung ist sehr auffällig, ihre richtige Deutung dürfte für den Reaktionsmechanismus wichtig sein.

Wenn das leichtflüchtige Destillat nur noch spärlich übergeht, setzt bei über 90° Innentemperatur lebhafte Kohlensäureentwicklung ein; hat die Innentemperatur 110° erreicht, so ist die Kohlensäureentwicklung nur noch träge. Man kann die Operation selbst in offenen Gefäßen so leiten, daß sie in etwa 8 Stunden beendigt ist. Bei den obigen Mengenverhältnissen wurden etwa 60 g Destillat erzielt.

Beim Erkalten kristallisiert Chlorammon aus, die Mutterlauge davon riecht stark nach Ameisensäure und gibt beim Eindampfen Ameisensäure ab. Der Chlorgehalt der aufeinanderfolgenden Kristallfraktionen fällt regelmäßig ab und erreicht etwa bei der vierten den des reinen Methylaminhydrochlorids:

Kristallfraktion	Substanzmenge g	ccm n/10 $AgNO_3$	% Cl
1	0,2461	46,09	66,41
	0,2349	43,94	66,33
2	0,1440	26,96	66,39
3	0,3072	50,61	58,42
	0,7883	31,03	58,43
4	0,2868	43,77	54,12
	0,2767	41,31	52,93

Berechnet für Chlorammon NH_4Cl 66,28 % Cl, für Methylaminhydrochlorid NH_2CH_3, HCl 52,52 % Cl. Die letzten Mutterlaugen sind braun und sirupös und kristallisieren auch über Schwefelsäure in Vakuumexsiccator nicht; sie enthalten freie Ameisensäure in erheblichen Mengen, dagegen freie Salzsäure höchstens in Spuren.

2. Ammonphosphat.

Verwendet man statt Chlorammon Ammonphosphat, so sind die Erscheinungen etwas andere:

Übergießt man bei 14° 400 g sek. Ammonphosphat, kristallisiert, mit 800 g Formaldehydlösung, käuflich, so erwärmt sich das Gemisch auf 34°, und das Ammonphosphat geht fast völlig in Lösung. Die Lösung ist fast farblos, opalisiert nur etwas bläulich, riecht stark nach Formaldehyd, reagiert sauer gegen Kongo und entsendet vereinzelte Gasblasen. Erhitzt man jetzt in Destillationsapparatur im Ölbade, so geht das Ammonphosphat schon unter 50° völlig in Lösung, erst oberhalb 70° verstärkt sich die Gasentwicklung, wird gegen 90° stürmisch, und zugleich geht ein leichtflüchtiges Destillat (171 g) über, das bei 100° Innentemperatur von einer starken Kohlensäureentwicklung abgelöst wird. Die bläuliche Opaleszenz verändert sich dabei langsam zu einer grünlichen Färbung, die schließlich in Gelb übergeht. Die Temperatur stieg nicht über 105°. Gegen Ende der Operation, die 24 Stunden dauerte, zeigte sich ein farbloses kristallinisches Sublimat im Kühler, bestehend aus viel Ammoncarbonat nebst wenig Methylamincarbonat (analysiert als Hydrochloride).

Aus dem Destillationsrückstande kristallisierten in einigen Tagen Phosphate des Ammoniums und des Monomethylamins in derben durchsichtigen Kristallen aus.

3. Ammonformiat.

Mischt man ferner

250 g Ammoniumformiat (Merck)
mit 500 g Formaldehydlösung

(käuflich) bei 19°, so geht das Ammoniumformiat schnell in Lösung, und die Temperatur sinkt auf 13°, steigt aber, sobald alles Ammoniumformiat gelöst ist, auf 27°. Dabei bleibt die Lösung farblos und wird stark sauer gegen Lackmus, aber nur schwach sauer gegen Kongo. Beim Erwärmen nimmt die bläuliche Opaleszenz zu, darauf treten ähnliche Farberscheinungen auf wie bei den vorigen Versuchen, besonders auch die Grünfärbung. 162 g leichtflüchtiges Destillat wurden erzielt; kristallinische Sublimate treten nicht auf.

4. Bromammon.

Mischt man schließlich

250 g Bromammon
mit 500 g Formaldehydlösung

(käuflich) bei 18°, so sinkt die Temperatur auf 7°. Ein Teil des Bromammons bleibt ungelöst, geht aber bei etwa 30° in Lösung. Es wurden beim Erhitzen auf 112° 209 g farbloses Destillat von saurer Reaktion

gegen Kongo erzielt. Der Destillationsrückstand war intensiv gelb mit bräunlichem Stich, er reagierte sauer gegen Kongo; Brommethyl wurde bei der Operation nicht festgestellt.

Nach diesen Vorversuchen mit verschiedenen Ammonsalzen benutzten wir zu den folgenden Versuchen ausschließlich Chlorammon und setzten uns das Ziel, so genau und quantitativ die Reaktionsprodukte bei der Methylamindarstellung aus Chlorammon und Formaldehyd festzustellen, wie es mit unseren Mitteln möglich war.

Zu diesem Zwecke entwickelten wir allmählich eine Apparatur, die in der Abbildung wiedergegeben ist:

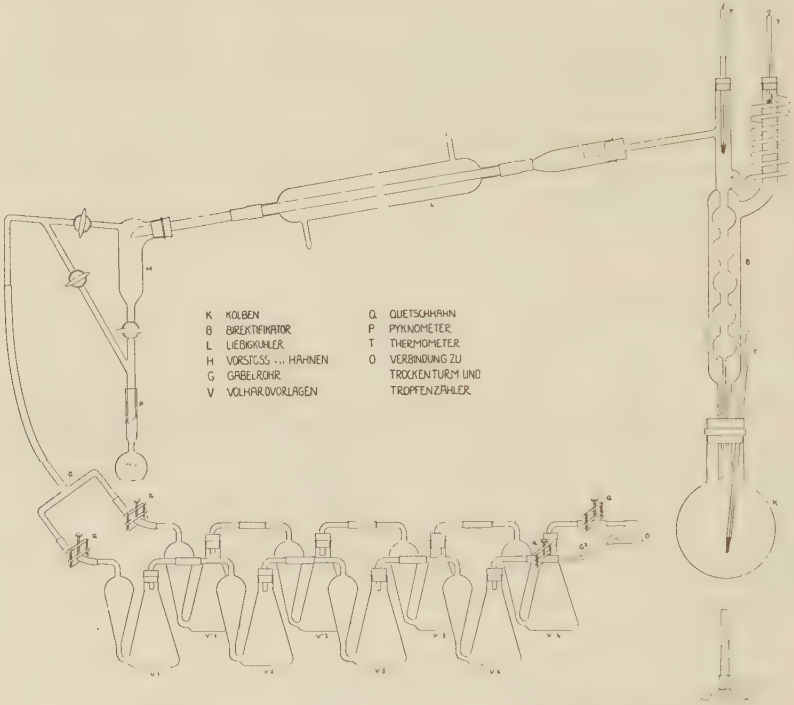


Abb. 1. Destillationsapparatur zur Methylamindarstellung aus Chlorammon und Formaldehyd.

(Aus Helvetica chimica acta **14**, 892 (1931)).

Ein Literkolben (K) mit kurzem weiten Halse trägt mittels Gummistopfens einen Birektifikator (B) und ein Thermometer (T), das fast bis

auf den Boden des Kolbens reicht. Der Birektifikator ist mit zwei Thermometern (T) versehen und an einen absteigenden Liebig-Kühler (L) mit Thiele-Vorstoß (H) angeschlossen, mittels dessen die flüssigen Destillate entnommen und die gasförmigen Reaktionsprodukte durch ein Gabelrohr (G_1) einer Schalt-Absorptionsapparatur zugeführt werden, die aus zweimal vier hintereinander geschalteten Volhard-Vorlagen (V_1 bis V_4; V_1' bis V_4') besteht. Davon sind jeweils die beiden ersten mit je 100 g Wasser, die beiden letzten mit je 100 g 40%iger Kalilauge beschickt. Ein Gabelrohr (G_2) führt schließlich zu einem mit Schwefelsäure beschickten Blasenzähler. Vor ihm war anfangs noch ein Natronkalkturm eingeschaltet, was sich aber als überflüssig erwiesen hat. Quetschhähne (Q) gestatten, nach Wunsch entweder die Serie V_1 bis V_4 oder die Serie V_1' bis V_4' der Vorlagen einzuschalten, so daß man, ohne die Operation zu unterbrechen, zu beliebigem Zeitpunkte die übergehenden Reaktionsprodukte wägen kann.

Diese Apparatur hat sich ausgezeichnet bewährt. Da die Wägungen auf einer Balkenwaage mit 0,1 g Empfindlichkeit ausgeführt werden konnten, war das Arbeiten mit ihr hinreichend genau und doch zeitsparend.

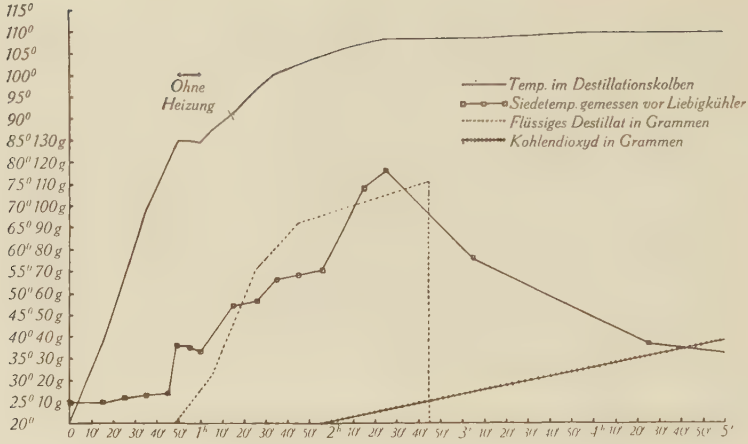
Da die Operationen sich über viele Stunden erstreckten, machten sich beim Beheizen die starken Schwankungen im Gasdrucke von 50 bis 200 mm, die mit der verschieden starken Gasentnahme in der Stadt zu verschiedenen Tageszeiten zusammenhängen, unangenehm bemerkbar. Deshalb wurde zwischen Bunsenbrenner und Gaszuleitung ein Membran-Gasregulator eingeschaltet, womit wir von Schwankungen im Gasdruck unabhängig wurden, und z. B. eine exotherme Phase der Reaktion exakt beobachten konnten.

In dieser Apparatur haben wir etwa 30 Operationen jeweils mit 300 bis 400 g Chlorammon und 800 g Formaldehydlösung ausgeführt. Der typische Verlauf einer solchen Operation findet sich graphisch auf folgendem Kurvenblatt (S. 24) dargestellt.

Aus dem Kurvenblatt ergibt sich der zeitliche Verlauf für die Entstehung der Reaktionsprodukte, soweit sie übergehen.

Auf der Abszisse ist die Zeit in Minuten und Stunden angegeben.

Auf der Ordinate sind die Temperaturen und die Mengen des flüssigen und des gasförmigen Destillates aufgezeichnet, und zwar die Temperatur links, die Gewichtsmengen rechts. Die exotherme Reaktionsphase, während deren die Wärmezufuhr unterbrochen war, ist mit einem Doppelpfeil angezeigt. Während dieser Zeit destillierte die Flüssigkeit reichlich über.



(Aus Helvetica chimica acta **14**, 892 (1931)).

Ehe das Gesamtergebnis der Operationen diskutiert wird, sind noch vorauszuschicken Angaben über Beschaffenheit und Analyse der Ausgangs- und Endprodukte:

A. Ausgangsprodukte.

Chlorammon. Die der Ph.H. IV entsprechende Qualität wurde aus Wasser umkristallisiert und getrocknet; der Chlorgehalt entsprach dann innerhalb der Fehlergrenze der Theorie.

Formaldehydlösung.

a) Formaldehydlösung Ph.H.IV.

Der Formaldehydgehalt betrug 36,47 Gew.%, nach der Jodmethode der Arzneibücher, der Methylalkohol betrug 13,86 Gew.% nach der Chromsäuremethode von Blank und Finkenbeiner[31]) bestimmt.

b) 30%ige Formaldehydlösung, methylalkoholfrei.

Die Holzverkohlungsindustrie, Konstanz, bringt eine 30%ige wässerige Formaldehydlösung in den Handel, die frei sein soll von Methylalkohol. Wir fanden den angegebenen Formaldehydgehalt nach der Jod-

[31]) Blank u. Finkenbeiner, B. **39**, 1326 (1906).

methode bestätigt, aber nach der Methode von Blank und Finkenbeiner fanden wir 0,5 % Methylalkohol. Nach Auskunft der Hiag trifft dieser geringe Methylalkoholgehalt zu; die wässerige 30 %ige Formaldehydlösung wird nämlich aus der 36 %igen methylalkoholhaltigen durch Abdestillieren des Methylalkohols hergestellt, und es verbleibt ein geringer Rest des Methylalkohols.

Hexamethylentetramin.

Wir verwandten Hexamethylentetramin „Schering", von dem eigens für uns 5 kg in besonderer Reinheit hergestellt worden waren. Wir sind der Holzverkohlungsindustrie A.-G. Konstanz und der Schering-Kahlbaum A.-G. Berlin für die Überlassung der Präparate zu bestem Danke verpflichtet.

B. Reaktionsprodukte.

Bei der Methylaminherstellung aus Chlorammon und Formaldehyd entstehen nebeneinander gasförmige und flüssige Destillationsprodukte, sowie ein flüssiger, teilweise kristallisierender Destillationsrückstand. Alle drei haben wir sowohl qualitativ wie quantitativ möglichst genau untersucht. Die qualitativen Ergebnisse sind bereits S. 17 mitgeteilt. Zur quantitativen Bestimmung der einzelnen Bestandteile nebeneinander benutzten wir die in folgendem angegebenen Methoden:

a) Gasförmige Reaktionsprodukte.

Durch besondere Versuche haben wir uns zunächst überzeugt, daß außer Kohlensäure kein eigentliches Gas bei der Reaktion nach Plöchl auftritt, im besonderen kein Methylchlorid. Auf Methylchlorid war deshalb zu achten, weil sich bei der Reaktion intermediär reichlich freie Salzsäure bildet, und Emde[32]), als er Paraform und wässerige Salzsäure unter den Bedingungen der N-Methylierung nach Plöchl (ohne Ammon- oder Aminsalze) aufeinander einwirken ließ, u. a. Methylchorid und Ameisensäure in sehr beträchtlichen Mengen erhielt.

Wir haben das Gas, das sich bei der Darstellung von Methylamin aus Chlorammon und Formaldehyd entwickelt, ohne jeden Rest mit Ätzalkalien absorbieren können, wenn wir aus der Apparatur zunächst die Luft durch Kohlensäure völlig verdrängt hatten. Andererseits gab, wenn in lufterfüllter Apparatur gearbeitet wurde, das nicht durch Ätzalkalien absorbierbare Gas keine anderen Reaktionen wie gewöhnliche Luft, im besonderen enthielt es nichts Brennbares und gab keine Flammen-

[32]) Apoth.-Ztg. 1125 (1929).

färbungen, wie es bei einem Gehalte an Chlormethyl hätte tun müssen. Da wir diese Versuche nicht nur mit Ansätzen von 800 g Formaldehydlösung, sondern auch mit solchen von 5 kg durchgeführt haben, können wir mit Sicherheit behaupten, daß bei der Reaktion keine Spur von Chlormethyl gasförmig entweicht.

Dagegen fanden wir, daß die entweichende Kohlensäure beachtliche Mengen des flüssigen Destillates mit sich führt, und zwar in der Hauptsache Ameisensäuremethylester neben wenig Methylal und Methylalkohl. Das ist der Grund, weshalb wir die aus der Figur S. 22 ersichtliche Volhardsche Absorptions-Apparatur eingerichtet und wie folgt beschickt haben:

Wir haben die beiden ersten Wechselvorlagen V_1 und V_2 (Figur S. 22) mit Wasser, und erst die beiden folgenden V_3 und V_4 mit 40%iger Kalilauge beschickt und jeweils so häufig umgeschaltet, gewogen und neu beschickt, daß praktisch die Vorlagen V_2 und V_4 keine Gewichtszunahme erfuhren. Auf diese Weise gelang es zuverlässig, Kohlensäure und die von ihr mitgeführten Bestandteile des flüssigen Destillates getrennt zu erfassen.

Der Nachweis, daß es sich bei den mit Wasser beschickten Vorlagen überwiegend um Ameisensäuremethylester handelt, ließ sich wie folgt erbringen:

Der Inhalt der wässerigen Vorlagen reagierte unmittelbar nach der Gewichtszunahme zunächst neutral, nahm aber bald saure Reaktion gegen Lackmus und Kongo an, und enthielt dann freie Ameisensäure, jedoch keine freie Salzsäure; Ameisensäuremethylester ist instabil gegen Wasser.

Die Ameisensäure wurde außerdem durch Überführung in Bariumformiat und dessen Analyse, sowie nach der Calomelmethode [33]) nachgewiesen. Auf Ameisensäuremethylester umgerechnet ergab dann der Gehalt an Ameisensäure nahezu den Betrag der Gewichtszunahme.

Beispiel: 10 ccm der wässerigen Lösung verbrauchten nach völliger Hydrolyse des Ameisensäuremethylesters gegen Methylrot 5,86 ccm $^1/_1$ n-Natronlauge, entsprechend 0,270 g Ameisensäure oder 0,352 g Ameisensäuremethylester; die Gewichtszunahme hatte je 100 g vorgelegtes Wasser 4,30 g betragen.

Mit Silbernitrat gab die saure Lösung keinen Niederschlag, dagegen schied sie beim Kochen mit Quecksilberchloridlösung sofort Calomel ab, und mit Bariumhydroxyd neutralisiert lieferte die Lösung beim Ein-

---

[33]) H. Franzen u. F. Egger, Journal für praktische Chemie **191**, N.F. **83**, 1911.

dampfen Bariumformiat: 0,5744 g Substanz lieferten 0,5883 g $BaSO_4$.

$(HCOO)_2Ba$ = Ber.: 60,42 % Ba. Gefunden: 60,27 % Ba.

Formaldehyd (Methylal).

Methylal wurde im Inhalt der mit Wasser beschickten Vorlagen durch die äußerst empfindliche Farbreaktion mit Morphin-Schwefelsäure nachgewiesen, aber die quantitative Bestimmung nach der Jodmethode ergab nur einen nicht ins Gewicht fallenden Gehalt:

Beispiel: 5 ccm Lösung verbrauchten 1,48 ccm n/10-Jodlösung, entsprechend 0,0022 g Formaldehyd. Also waren in 100 g vorgelegtem Wasser nur 0,044 g Formaldehyd enthalten.

Methylalkohol, der zur Hauptsache aus der Verseifung des aufgenommenen Ameisensäuremethylesters stammte, wurde dadurch angereichert, daß z. B. von gesammeltem 2880 g Vorlagswasser nach Neutralisation mit Bariumcarbonat 10% abdestilliert wurden; von diesen 280 g wurden 10% erneut abdestilliert; bei 85—94° gingen 27 ccm über. Formaldehyd war im Rektifikat mit der Morphin-Schwefelsäure-Reaktion nicht nachweisbar. Das spezifische Gewicht betrug bei 15° 0,9478 g, entsprechend einem wässerigen Methylalkohol von 35%. Aus einigen Kubikzentimetern wurde nach Schotten-Baumann mit p-Nitrobenzoylchlorid der p-Nitrobenzoesäuremethylester hergestellt, Schmp. 94° [34]).

Damit ist erwiesen, daß man die Gewichtszunahme der mit Wasser beschickten Vorlagen V_1 und V_2 praktisch als Ameisensäuremethylester in Rechnung setzen darf.

In den mit Kalilauge beschickten Vorlagen V_3 und V_4 wurde nur Kohlensäure absorbiert, und ihre Gewichtszunahme ist als Kohlensäure in Rechnung zu setzen.

b) Flüssige Destillationsprodukte.

Ältere Analysen der flüssigen Reaktionsprodukte sind S. 17 mitgeteilt, der eigene qualitative Befund S. 22.

Zu den älteren Analysen von Werner [35]) muß man den Einwand erheben, daß analytisch nur der Gehalt an Ameisensäure exakt ermittelt wurde, der Rest durch ungenaue Methoden oder Differenzrechnung.

E. A. Werner analysierte nämlich die Destillate wie folgt:

5 ccm wurden nach Digestion mit 50 ccm n/1-Natronlauge mit n/1-Schwefelsäure neutralisiert; vom Ergebnis wurde diejenige Menge n/1-Natronlauge sub-

---

[34]) Freudenberg, Chem. Centralblatt 1915 I 230.

[35]) E. A. Werner, Soc. **111**, 849 (1917).

trahiert, welche unmittelbar zur Neutralisation von 5 ccm Destillat verbraucht wurde, nachdem das bei 70° Flüchtige abdestilliert worden war. Der Alkaliverbrauch wurde als Methylformiat berechnet. Wasser wurde mit Chlorcalcium entfernt und die Differenz des verbleibenden Gewichtes gegenüber dem Gehalte an Ameisensäuremethylester als Methylal berechnet, Wasser wurde schließlich als Differenz zu 100% errechnet.

Schon die Bestimmung der freien Ameisensäure nach Abdestillieren von Ameisensäuremethylester und Methylal bei 70° ist nicht einwandfrei, weil Ameisensäuremethylester hierbei zum Teil verseift wird und so den Gehalt an freier Ameisensäure erhöht.

Schwererwiegend ist, daß Werner[36]) den Gehalt seiner Destillate an Methylalkohol übersehen hat, daß er keine eigentliche Wasserbestimmung und gleichfalls keine Methylalbestimmung durchgeführt, sondern sich auf Differenzrechnung beschränkt hat. Hätten seine Destillate den von ihm errechneten Wassergehalt tatsächlich gehabt, so hätte er weit mehr freie Ameisensäure finden müssen, denn Ameisensäuremethylester hat eine etwa zweihundertmal höhere Verseifungsgeschwindigkeit als z. B. Methylacetat und ist gegen Wasser instabil[37]).

Destillation der flüchtigen Destillate im Kilomaßstabe am Birektifikator bewiesen uns, daß Methylal und Methylformiat bei unserer Versuchsanordnung die überwiegenden Hauptbestandteile sind. Ferner waren die Destillate gleich nach dem Auffangen stets neutral und nahmen erst beim Aufbewahren saure Reaktion an.

Also genügte für unseren Zweck, Methylformiat und Methylal exakt zu bestimmen, daraus den Oxydationswert unter der Annahme zu errechnen, daß das Destillat nur aus Methylformiat und Methylal bestände, und den errechneten Oxydationswert mit dem analytisch ermittelten zu vergleichen; die stets geringen Differenzen gaben dann einen Einblick in den Gehalt der Destillate an anderen Stoffen außer Methylal und Methylformiat; nach dem Ergebnisse der fraktionierten Destillation waren Methylalkohol und Wasser in sehr geringen Mengen zugegen.

Mithin waren folgende drei analytische Bestimmungen erforderlich: die des Methylformiates, des Methylals und des Gesamt-Oxydationswertes. Sie wurden wie folgt ausgeführt:

Methylformiat: Da Methylformiat von Alkalien momentan verseift wird, sonstige Ester durch das Siedeverhalten des Destillates ausgeschlossen sind und freie Säure, falls, wie stets in unseren Fällen, neutrale Anfangsreaktion des Destillates bestand, gleichfalls als Methylformiat zu berechnen ist, läßt sich der Gehalt an Methylformiat exakt wie folgt ermitteln:

---

[36]) E. A. Werner, Soc. **111**, 849 (1917).
[37]) Nernst, B. **42**, 3178.

5 ccm des Destillates werden mit Wasser auf 100 ccm verdünnt, einen aliquoten Teil der Lösung gibt man in überschüssige n/1-Natronlauge und titriert mit n/1-Salzsäure gegen Methylrot zurück. Nach der Gleichung:

$$HCOOCH_3 + NaOH = HCOONa + CH_3OH$$

entspricht dann 1 ccm n/1-Natronlauge 0,06003 g Methylformiat.

Methylal. Im Gegensatze zu Methylformiat ist Methylal selbst bei Siedehitze gegen wässerige Alkalien beständig[38]), wird dagegen von wässerigen Säuren leicht, langsamer auch von Wasser, in Formaldehyd und Methylalkohol gespalten[39]) [40]) [41]).

Infolgedessen läßt sich Methylal im Destillate so bestimmen, daß man eine gewogene Menge im geschlossenen Gefäße mit wässeriger Salzsäure spaltet und den so in Freiheit gesetzten Formaldehyd ebenso titriert, wie vorher für die Gehaltsbestimmung der käuflichen Formaldehydlösung angegeben worden ist.

Als Beispiel für eine solche Methylalbestimmung diene folgendes: 5 ccm eines Destillates vom spez. Gew. 0,9232 bei 15° werden mit Wasser bis 100 ccm verdünnt. 10 ccm dieser Lösung werden in einem kleinen, mit überbundenem Gummistopfen fest verschlossenen Erlenmeyer-Kolben 15 Minuten lang mit 5 ccm 25%iger Salzsäure in Wasser von etwa 60° erwärmt und nach dem Erkalten auf 100 ccm mit Wasser verdünnt. 5 ccm hiervon werden mit 10 ccm n/10-Jod-Jodkaliumlösung vermischt und mit einigen Tropfen Natronlauge bis zur schwachen Gelbfärbung versetzt. Das Gemisch bleibt 10 Minuten bei Zimmertemperatur stehen. Nach Zusatz von 5 ccm oder der zur Jodabscheidung hinreichenden Menge 10%iger Salzsäure titriert man das überschüssige Jod mit n/10-Natriumthiosulfatlösung gegen Stärke zurück; verbraucht wurden 8,10 ccm n/10-Natriumthiosulfat im vorliegenden Falle. Die verbrauchten 1,90 ccm n/10-Jodlösung entsprechen 0,002852 g Formaldehyd in 0.025 ccm Destillat, also 12,36 g Formaldehyd = 31,32 g Methylal in 100 g Destillat; 1 g CH_2O entspricht 2,5337 g $CH_2(OCH_3)_2$

Oxydationswert.

Zur Kontrolle, ob die betreffenden Destillate außer Methylformiat und Methylal noch andere oxydable Stoffe enthielten und zugleich zur Analysenkontrolle, haben wir jeweils für 1 g Destillat den Oxydationswert

---

[38]) Girard, C.r. **91**, 630 (1880).
[39]) Grodzki, B. **16**, 512 (1883).
[40]) Lippert, A. **276**, 162 (1893).
[41]) Delepine, C.r. **132**, 331 (1901); Bl. (3) **25**, 364 (1901).

a) aus dem analytisch ermittelten Gehalte an Methylformiat und Methylal errechnet

b) experimentell ermittelt;

die Differenz zwischen beiden Werten gab Aufschluß über etwaigen Gehalt an anderen Stoffen.

a) Errechneter Oxydationswert.

Bei vollständiger Oxydation zu Wasser und Kohlensäure gelten die Gleichungen:

Für Methylformiat:

$$HCOOCH_3 + 2\,O_2 = 2\,CO_2 + 2\,H_2O.$$

Für Methylal:

$$CH_2(OCH_3)_2 + 4\,O_2 = 3\,CO_2 + 4\,H_2O.$$

Also werden zur vollständigen Oxydation verbraucht:

Für 1 g Methylformiat 1,0661 g Sauerstoff
Für 1 g Methylal 1,6827 g „

Daraus berechnet sich der Sauerstoffverbrauch für 1 g Destillat nach dem prozentischen Gehalte an Methylformiat und an Methylal.

b) Analytisch ermittelter Oxydationswert.

In dem Kolben mit Schliff-Aufsatz (vgl. Zeichnung S. 52) werden 50 ccm Chromsäurelösung, Titer 1,8865 = 47,18 ccm 2 n/1-Chromsäurelösung, mit 20 ccm konzentrierter Schwefelsäure gemischt; nach dem Abkühlen werden 5 ccm von der Mischung mittels Pipette in den Kugelaufsatz gebracht und die Pipette wird in den Kolben hinein ausgespült. Dann läßt man von dem 1 : 20 verdünnten Destillate 10 ccm in den Kolben fließen und setzt sofort den Schliff-Aufsatz auf, dessen Schliff man zuvor mit einem Tropfen Schwefelsäure angefeuchtet hat, so daß er gasdicht schließt. Darauf erhitzt man 15 Minuten lang auf dem Drahtnetze zu gelindem Sieden, kühlt ab, spült den Inhalt des Kolbens und des Aufsatzes in einen 1 l-Kolben und füllt bis zur Marke auf. 50 ccm der Lösung versetzt man mit 2 ccm 50%iger Jodkaliumlösung und titriert mit n/10-Natriumthiosulfat gegen Stärke zurück.

Beispiel: Bei einem Destillate von spez. Gew. 0,9232 bei 15° seien zum Zurücktitrieren verbraucht 12,10 ccm n/10-Natriumthiosulfat, dann ist der Sauerstoffverbrauch 0,028064 g Sauerstoff für 0,025 ccm Destillat, also 1,1226 g für 1 ccm oder 1,216 g Sauerstoff für 1 g Destillat, weil 100 ccm 2 n/1-Chromsäure 1,6 g Sauerstoff entsprechen.

Jedoch wurde ein voller Einblick in die Reaktion, die zu der Bil-

dung des flüssigen Destillates führt, erst erhalten, als diese Analysemethoden nicht nur auf das Gesamtdestillat angewandt wurden, sondern das Destillat in Anteilen von etwa $^1/_5$ aufgefangen und diese jeder für sich analysiert wurden.

Das Ergebnis ist folgendes:

	Spez. Gew. 15°	% Ameisensäuremethylester	% Methylal	Oxydationswerte errechnet	gefunden
Fraktion 1	0,8988	33,04	59,23	1,3489	1,3732
„ 2	0,9136	45,47	43,45	1,2059	1,2945
„ 3	0,9232	53,70	31,32	1,0995	1,2160
„ 4	0,9285	62,47	17,20	0,9554	1,1480
„ 5	0,9413	53.45	12,11	0,7736	1,0508

Zum Vergleich seien die spezifischen Gewichte und die Siedepunkte der betreffenden reinen Flüssigkeiten angeführt:

Methylalkohol	Spez. Gew.	0,792	Siedepunkt	65°
Methylal	„ „	0,855	„	42°
Methylformiat	„ „	0,975	„	32°

Aus dieser Tabelle ergibt sich:

1. Die Bildung von Methylal überwiegt zuerst gegenüber der von Ameisensäuremethylester, später kehrt sich das Verhältnis um. Dem Siedepunkt nach geht an sich Ameisensäuremethylester v o r dem Methylal über, also bildet sich bei der N-Methylierung nach P l ö c h l Ameisensäuremethylester später als Methylal.

2. Außer Methylal und Ameisensäuremethylester enthält das Destillat einen dritten oxydationsfähigen Stoff in geringer Menge, und zwar die späteren Anteile in höherem Maße; nach den eingesetzten und entstehenden Stoffen ist das vermutlich Methylalkohol.

Wir haben in der Tat Methylalkohol als hauptsächlichen dritten Bestandteil des Destillates dadurch exakt nachgewiesen, daß wir das aus 4 kg Formaldehydlösung hergestellte Destillat, 783 g, am Birektifikator sorgfältig fraktionierten und nach Abtreiben von Ameisensäuremethylester (490 g bis 35°) und Methylal (239 g bis 45°), sowie 25 g einer Zwischenfraktion von 45° bis 65° einen geringen Rückstand erhielten, der im wesentlichen aus Methylalkohol (14 g bei 65°) bestand, identifiziert als p-Nitro-benzoesäuremethylester, und geringe Mengen von Formaldehyd, freier Ameisensäure und Wasser, zusammen 8 g mit 12% Formaldehyd.

c) D e s t i l l a t i o n s r ü c k s t a n d.

Die Hauptmenge der Reaktionsprodukte bei der Methylamindarstellung befindet sich im Destillationsrückstande, wie folgendes Beispiel zeigt:

Eingesetzt:		Erhalten:	
Formaldehydlösung	800 g	Gasförmiges Destillat	64,0 g
(36,47 % Gew. Formaldehyd		(10,5 + 53,5)	
13,86 % „ Methylalkohol		Flüssiges Destillat	149,8 g
0,009 % „ Ameisensäure)		Destillationsrückstand	879,0 g
Chlorammon	300 g	Summa	1092,8 g
Summa	1100 g	Verluste 0,66 %	7,2 g
		Summa	1100,0 g

Nach den in der Literaturübersicht angeführten Arbeiten enthält dieser Destillationsrückstand außer Wasser und unverändertem Ammoniumchlorid die Hydrochloride des Mono-, Di- und Trimethylamins in unbekanntem Verhältnisse, aber unter Überwiegen des Monomethylamins.

Wir haben zunächst qualitativ nachgewiesen, daß außerdem Ameisensäure in beträchtlichen Mengen, sowie etwas Formaldehyd, vermutlich gebunden an Mono- oder Dimethylamin, vorhanden ist; die Braunfärbung der viskosen Mutterlaugen der kristallisierbaren Hydrochloride beweist, daß außerdem noch unbekannte Polymerisationsprodukte des Formaldehyds entstehen.

Diese Mutterlaugen vermochten wir ebenso wie unsere Vorgänger nicht zum Kristallisieren zu bringen, außer wenn wir die Ameisensäure im Vakuum entfernten und unter Ausschluß von Feuchtigkeit arbeiteten.

Wir haben daher aus aliquoten Teilen des Destillationsrückstandes die Basen in Freiheit gesetzt, quantitativ übergetrieben, und als Hydrochloride gewogen; auf 300 g Chlorammon erhielten wir z. B. 342 g Hydrochloride flüchtiger Basen, nämlich aus 50 ccm des auf 1 l aufgefüllten Destillationsrückstandes 17,1 g. Genau ebensoviel, nämlich 17,1 g wog der Trockenrückstand von 50 ccm, erzielt durch dreiwöchiges Trocknen im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure und neben Kaliumhydroxyd.

In Übereinstimmung mit älteren Literaturangaben haben wir qualitativ in den übergetriebenen Basen Ammoniak, Mono-, Di- und Trimethylamin und sonst keine nachweisen können. Quantitative Trennungsmethoden sind nicht bekannt. Zwar kann man mit Knudsen das Gemisch der Hydrochloride mit Chloroform in Ammoniumchlorid und Monomethylaminhydrochlorid einerseits, und zu Di- und Trimethylaminhydrochlorid anderseits zerlegen, und das in Chloroform unlösliche Gemisch aus Ammoniumchlorid und Monomethylaminchlorid durch absoluten Alkohol trennen, in dem Ammoniumchlorid sehr schwer, dagegen Methylaminhydrochlorid leicht löslich ist. Das Gemisch aus Di- und Trimethylaminhydrochlorid läßt sich mit Hilfe der Nitrosoverbindung des Dimethylamins trennen.

Aber alle diese Trennungen sind nicht quantitativ. Sie sind bei entsprechender Wiederholung wohl brauchbar zur Reindarstellung der Bestandteile der Gemische, aber keineswegs zur exakten quantitativen Bestimmung nebeneinander. Davon haben wir uns in mühevollen und zeitraubenden Versuchen überzeugt. Infolgedessen gibt es auch keine zuverlässige Grundlage, z. B. den Chlorgehalt des in Chloroform bzw. absolutem Alkohol löslichen, sowie des unlöslichen zu bestimmen und daraus den Gehalt an den einzelnen Bestandteilen zu errechnen. Das wäre zulässig, wenn die Trennungen scharf wären, so daß man jeweils nur mit zwei Bestandteilen zu rechnen hätte. Wir haben solche Bestimmungen durchgeführt, aber die Ergebnisse waren nicht befriedigend.

Wir haben schließlich mit für den Zweck der vorliegenden Arbeit hinreichender Genauigkeit feststellen können, wieviel N-Methylgruppen sich bei der N-Methylierung unter den benutzten Bedingungen insgesamt gebildet haben, nämlich aus der Gewichtsdifferenz des eingesetzten Chlorammons gegenüber den Hydrochloriden der erzielten flüchtigen Basen. Der Gewichtszuwachs beruht ja auf dem Ersatz von Wasserstoff durch Methyl, entspricht also CH_2; über die Größe der Gewichtszunahme orientiert das oben angeführte Zahlenbeispiel.

Der Gehalt des Destillationsrückstandes an Formaldehyd ist gering. Immerhin läßt sich Formaldehyd in ihm nicht nur mit der sehr empfindlichen Morphin-Schwefelsäure-Reaktion qualitativ nachweisen, sondern er läßt sich auch quantitativ bestimmen.

Allerdings ist die Jodmethode hier wegen der Gegenwart von Ammonium- und Aminsalzen nicht anwendbar. An ihrer Stelle benutzten wir die Hydroxylamin-Methode [42]).

Beispiel: 20 ccm einer wässerigen Hydroxylaminhydrochloridlösung (17,375 g in 250 ccm) wurden mit n/1-Natronlauge neutral gegen Methylorange gestellt, darauf mit 10 ccm Destillationsrückstand versetzt und nach 5 Minuten mit n/1-Natronlauge erneut gegen Methylorange neutralisiert. Dabei wurden im Mittel 12,55 ccm n/1-Natronlauge verbraucht. Hiervon entfallen auf freie Ameisensäure, wie gesondert ermittelt wurde, 9,42 ccm, so daß 3,13 ccm auf Rechnung des Formaldehyds kommen. Demnach sind in 10 ccm Destillationsrückstand 0,0939 g, mithin im gesamten Destillationsrückstand (der 879 g wog) 8,25 g Formaldehyd enthalten.

Der Gehalt des Destillationsrückstandes an freier Ameisensäure ist bis jetzt übersehen worden, obwohl er beträchtlich ist. Das erklärt sich

---

[42]) Brochet u. Cambier, Z. anal. Ch. **34**, 623.

wohl daraus, daß beim Mischen von Formaldehydlösung mit Chlorammon, also zu Beginn der Operation ein Gleichgewicht

$$4NH_4Cl + 6CH_2O + nH_2O \rightleftarrows C_6H_{12}N_4 + 4HCl + (n+6)H_2O$$

sich einstellt. Demgemäß können potentiell von 4 Mol. Salzsäure, die man als Chlorammon einführt, drei frei werden, also 75%.

Zu Beginn besteht also stark saure Reaktion gegen Kongo infolge freier Salzsäure. Auch am Schlusse der Operation ist noch saure Reaktion gegen Kongo vorhanden, was man ohne nähere Prüfung auf noch vorhandene freie Salzsäure bezogen hat. Aber die Salzsäure ist gebunden, und an ihre Stelle ist freie Ameisensäure getreten.

Das läßt sich exakt dadurch beweisen, daß der Gehalt des Destillationsrückstandes, durch Titration mit Lauge ermittelt, innerhalb der Fehlergrenzen identisch ist mit dem Gehalt an Ameisensäure, durch die Calomelmethode ermittelt; freie Salzsäure kann also, im Hinblicke auf die sonstigen Bedingungen, nur noch in Spuren vorhanden sein.

Beispiel: Ein Destillationsrückstand von einer Operation mit 800 g Formaldehydlösung im Gewichte 879 g roch besonders in der Wärme stark nach Ameisensäure. 5 ccm verbrauchten gegen Methylorange 4,71 ccm n/1 NaOH, also enthielten 100 ccm 4,33 g freie Säure, als Ameisensäure berechnet.

Bei Bestimmung der Ameisensäure nach der Calomelmethode wurden aus 5 ccm Destillationsrückstand 2,2968 g Calomel erhalten. Daraus berechnet sich der Gewichtsprozentgehalt an Ameisensäure zu 4,48%. Das ist innerhalb der Fehlergrenzen derselbe Wert, wie er durch die Titration mit Lauge für die freie Säure, berechnet als Ameisensäure, gefunden wurde.

Diese Bestimmung nach der Calomelmethode führten wir wie folgt aus: 5 ccm Destillationsrückstand wurden mit 2 g kristallisiertem Natriumacetat, einigen Tropfen Salzsäure und 40 ccm 5%iger Quecksilberchloridlösung in einem Erlenmeyerkolben mit Kühlrohr 2 Stunden in siedendem Wasserbade erhitzt. Das ausgeschiedene Calomel wurde in einem Goochtiegel gesammelt, mit warmem Wasser sorgfältig ausgewaschen, dann mit etwas Alkohol und Äther nachgespült und 1 Stunde im Trockenschrank bei 105° getrocknet und dann gewogen. 2,2968 g Calomel wurden gefunden. Diese Zahl mit 0,0975 multipliziert, ergab 0,2239 g HCOOH. In 100 ccm Kolbenflüssigkeit dann 4,48 g HCOOH.

Zum Schlusse sei eine Operation mit den vollständigen Gewichtszahlen angeführt, wie sie auf die oben angegebene Weise mit einer

Formaldehydlösung von 36,47 Gew. % Formaldehyd, 0,009 Gew. % Ameisensäure und 13,86 Gew. % Methylalkohol erhalten wurden:

800 g käufliche wässerige Formaldehydlösung wurden mit 300 g Chlorammon in der früher beschriebenen Apparatur erhitzt.

Die Erscheinungen dabei waren folgende: Zu Beginn des Erhitzens lag die Hauptmenge Chlorammon ungelöst am Boden. 10 Minuten nach Beginn des Erhitzens, also bei einer Innentemperatur unterhalb 40°, wurden Teile des Chlorammons explosionsartig in der Flüssigkeit emporgeschleudert, dabei färbte sich die Flüssigkeit gelbgrün; anfangs trat nur gelbgrüne Farbe dort auf, wo Chlorammon emporgeschleudert wurde. Aber nach einer halben Stunde war die gesamte Flüssigkeit bei 37° Innentemperatur gleichmäßig gelbgrün und fast alles Chlorammon gelöst.

Von dem Augenblicke an, wo alles Chlorammon gelöst war, stieg die Innentemperatur rasch, weil jetzt keine Lösungswärme mehr verbraucht wurde; zugleich traten Schlieren im Birektifikator auf, und bald nachher, $^3/_4$ Stunden nach Beginn des Erhitzens, kondensierten sich die ersten Tropfen flüssiges Destillat im Liebigkühler. Dabei setzte eine exotherme Reaktion ein, denn als die Flamme jetzt entfernt wurde, blieb die Innentemperatur 10 Minuten lang unverändert 80° und lebhaft destillierte eine farblose, ätherische Flüssigkeit unverändert über, obwohl keine Wärme zugeführt wurde. Erst als die Hauptmenge flüssiges Destillat übergegangen war, setzte die Kohlensäureentwicklung ein.

Im ganzen wurden 149,80 g Destillat aufgefangen, sie hatten ein spez. Gew. bei + 15° 0,9289 und reagierten sauer gegen Lackmus, nicht sauer gegen Kongo.

Reaktionsverlauf.

Zeit	Temp. in den Kolben	Temp. 1 Destillations-temperatur	Temp. 2 Dephlegmator
0	16	16,5	16
0.10	18	17	17
0.20	30	19	19
0.30	48	20	20
0.40	60	20	20
0.48	79	39	41
0.50	80	38	39
1	80,5	35	36,5
1.05	79	34,5	36
1.10	81	35	37
1.20	89	37	44
1.30	95	40	50
1.40	98,5	40	52
1.50	102,5	37	51
2	104,5	37	55

Zeit	Temp. in den Kolben	Temp. 1 Destillations-temperatur	Temp. 2 Dephlegmator
2.10	105,5	35	52
2.20	106,5	31,5	46
2.30	107,5	28	39,5
2.40	107,5	25	33
6	110,5	29	39,5
7	110,5	21	21,5
8	111	26,5	26,5
8.45	111	26	28

Der Reaktionskolben wurde einige Stunden in den Eisschrank gestellt und das abgeschiedene Chlorammon wurde scharf abgesaugt und ohne Umkristallisation im Trockenschrank einige Stunden getrocknet. Von den Kristallen wurde eine Chlorbestimmung gemacht.

1. Abgewogen: 0,3659 g aufgelöst in Wasser bis 100 ccm. 10 ccm davon verbrauchten 6,90 ccm 1/10 n $AgNO_3$ = 0,024495 g Cl. Das gibt 66,94% in der Substanz.
2. Abgewogen: 0,4370 g aufgelöst in Wasser bis 100 ccm. 10 ccm davon verbrauchten 8.15 ccm 1/10 n $AgNO_3$ = 0,0289 g Cl. Das gibt 66,20% in der Substanz.
Theoretisch für Chlorammon 66,28% Cl.

Die Wasservorlagen wurden gemischt und untersucht. Das Wasser war stark sauer gegen Lackmus, auch sauer gegen Kongo. Spez. Gew. 1,0013 bei + 15°. 10 ccm verbrauchten gegen Methylrot 2,60 ccm 1/1 n NaOH = 0,1561 g Methylformiat. 10 ccm wurden mit Salzsäure erhitzt, wie früher unter der Bestimmung von Methylal beschrieben, verdünnt bis 100 ccm und 10 ccm davon verbrauchten 0,45 ccm 1/10 n Jod entsprechend 0,0006754 g Formaldehyd. In 100 ccm Vorlagwasser dann 0,06754 g Formaldehyd, entsprechend 0,1709 g Methylal. 25 ccm Vorlagwasser wurden oxydiert mit 49,38 ccm 2 n/1 CrO_3 Lösung und bis 1000 ccm aufgefüllt. 50 ccm davon verbrauchten 12,91 ccm 1/10 n Natriumthiosulfatlösung. Das entspricht 2,3341 g O für 100 ccm Vorlagwasser.

Ergebnis: 100 g Vorlagwasser = 1,558 g Methylformiat = 1,6610 g O
100 g „ = 0,1709 g Methylal = 0,2876 g O
Summa 1,9486 g O

100 g Vorlagwasser braucht durch direkte Oxydation 2,3311 g O
100 g „ „ nach obiger Analyse errechnet 1,9486 g O
Hier 0,3825 g O

mehr gefunden durch Gesamtoxydation als errechnet nach der Teilanalyse. 0,3825 g O entspricht 0,2552 g CH_3OH in 100 g Vorlagwasser.

Das flüssige Destillat wurde gleichfalls analysiert. Das Destillat

war sauer gegen Lackmus, nicht sauer gegen Kongo. Spez. Gew. bei 15° 0,9289.

5/100 verdünnt. 10 ccm verbrauchten 4,22 ccm 1/1 n NaOH, entsprechend 0,2533 g Methylformiat. In 100 g Destillat 54,54 g $HCOOCH_3$.

5/100 verdünnt. 10 ccm erhitzt mit HCl wie früher beschrieben und verdünnt bis 100 ccm. 5 ccm davon verbrauchten 2,09 ccm Jodlösung = 0,003137 g CH_2O. In 100 g Destillat 13,51 g Formaldehyd. Das gibt in 100 g Destillat 34,23 g Methylal.

5/100 verdünnt. 5 ccm oxydiert mit 24,68 ccm 2 n/1 CrO_3 verdünnt bis 500 ccm. 25 ccm verbrauchten beim Zurücktitrieren 6,51 ccm 1/10 n Natriumthiosulfatlösung entsprechend 1,2526 g O für 1 g Destillat.

Ergebnis: 1 g Destillat = 0,5454 g $HCOOCH_3$ = 0,5815 g O
1 g „ = 0,3423 g Methylal = 0,5760 g O
Summa 1,1575 g O

Durch direkte Oxydation gefunden = 1,2526 g O
Nach obiger Teilanalyse = 1,1575 g O
Differenz = 0,0951 g O = 7,6 % O

mehr direkt als nach obiger Teilanalyse errechnet.

Um möglichst genau feststellen zu können, wieviel Methylgruppen sich im Kolbenrückstand gebildet haben, wurden je 50 ccm von der Flüssigkeit mit Kalihydrat erhitzt und die freigemachten Basen übergetrieben in verdünnte Salzsäure. Diese Lösung wurde eingedampft und im Vacuumexsiccator mit festem Kalihydrat getrocknet. Das Pulver wurde im Trockenschrank bei 100° gewichtskonstant getrocknet und gewogen. Als Mittelgewicht wurde 16,68 g gefunden. Von zwei Pulvermischungen wurden dann die verschiedenen Chlorbestimmungen gemacht, nachdem folgende Extraktionen exakt durchgeführt worden waren: 16,68 g Substanz wurde gepulvert und mit heißem Chloroform ausgezogen. Als ungelöst war zurückgeblieben 10,45 g, und die Chloroformlösung lieferte nach Eindampfen und Trocknen 5,87 g Substanz. Diese Substanz gab einen Chlorwert von 42,54 %. 0,4173 g Substanz abgewogen und bis 100 ccm mit Wasser aufgelöst. 20 ccm davon verbrauchten 10,00 ccm n/10 $AgNO_3$ = 0,0355 g Chlor. Das gibt 42,54 % Cl in der Substanz.

Berechnet für Dimethylaminhydrochlorid 43,49 % Cl.
„ „ Trimethylaminhydrochlorid 38,15 % Cl.

Werden nach diesem Werte die Mengen Di- und Trimethylamin in Substanz berechnet, so haben wir: 4,82 g Dimethylaminhydrochlorid und 1,05 g Trimethylaminhydrochlorid.

Das von der Chloroformextraktion zurückgebliebene Pulver wurde mit heißem absoluten Alkohol ausgezogen. Als unlöslich blieben zurück: 3,46 g Substanz und die Alkohollösung lieferte nach dem Eindampfen

und Trocknen: 6,95 g. Die Kristalle, die im Alkohol nicht lösbar waren, wurden im Trockenschrank $2^1/_2$ Stunden bei 100° getrocknet; eine Chlorbestimmung ergab: 0,5445 g bis 100 ccm aufgelöst; 10 ccm davon verbrauchten 10,13 ccm n/10 $AgNO_3$ = 0,035962 g Cl, entsprechend 66,04 % Cl in Substanz. Berechnet für Chlorammon 66,28 % Cl.

Auch von dem Abdampfrückstand der Alkohollösung wurde eine Chlorprobe genommen. 0,1540 g Substanz auf 100 ccm aufgelöst, 20 ccm davon verbrauchten 4,58 ccm n/10 $AgNO_3$ = 0,016259 g Cl, entsprechend 52,79 % Cl. Berechnet für Monomethylaminhydrochlorid 52,52 % Cl.

Ergebnis:

Von 16,68 g ausgegangen.

Mit Chloroform getrennt in
10,45 g Chlorammon und Monomethylaminhydrochlorid (II)
und 5,87 g Di- und Trimethylaminhydrochlorid (I)
Summa 16,32 g

I. ergab: 4,82 g Dimethylaminhydrochlorid
1,05 g Trimethylaminhydrochlorid

II. lieferte: 3.46 g Chlorammon
und 6,95 g Monomethylaminhydrochlorid
Summa 16,28 g Substanz
0,40 g Verlust
Summa 16,68 g

Ergebnisse:

Natronkalkturm vor Reaktion		660,00 g
„ nach „		659,00 g
Gewichtszunahme		0
Schwefelsäurevorlage vor Reaktion		34,30 g
„ nach „		34,30 g
Gewichtszunahme		0
Nettogewicht des Reaktionskolben vor Reaktion		1100,00 g
„ „ „ nach „		879,00 g
Gewichtsverminderung		221,00 g
Flüssiges Destillat		149,80 g
Gewichtszunahme der Wasservorlagen		10,50 g
„ „ Kalivorlagen		53,50 g
	Summa	213,80 g
Bilanz: Einwage:		1100,00 g
Reaktionsprodukte:		
a) im Kolben	879.00 g	
b) in Vorlagen	213,80 g	
Summa	1092,80 g	1092,80 g
Verluste		7,20 g
		= ca. 0,66 %

Eingesetzt:

Chlorammon	300 g
Formaldehydlösung	800 g

Erhalten:

a) Gasförmige Produkte.

Kohlensäure (als Gewichtszunahme der Vorlagen V_3 und V_4 mit Kalilauge)	53,5 g
Ameisensäuremethylester (als Gewichtszunahme der Wasservorlagen V_1 und V_2)	10,5 g

b) Flüssiges Destillat, Gesamtgewicht 149,8 g

Davon Ameisensäuremethylester	81,8 g
Methylal	51,3 g
Methylalkohol	9,5 g
Wasser	7,2 g

c) Destillationsrückstand

Hydrochloride der flüchtigen Basen, Gesamtgewicht	342,0 g
Ameisensäure (Calomelmethode 44,8 g) (Titriert mit Lauge 43,3 g)	44,8 g

Daraus ergibt sich folgende Bilanz für die N-Methylgruppen und die Ameisensäure, die bei der Operation gebildet wurden:

a) N-Methylgruppen, berechnet aus der Gewichtszunahme der Hydrochloride der flüchtigen Basen gegenüber dem eingesetzten Chlorammon	45 g
b) Ameisensäure	
1. gefunden als Kohlensäure	46 g
2. „ „ Ameisensäuremethylester	63 g
3. „ „ freie Ameisensäure	44 g
Gesamtameisensäure	153 g

Division der Werte für a) durch 15, das Molekulargewicht für Methyl, und von b) durch 46, das Molekulargewicht für Ameisensäure, ergibt das Molekularverhältnis: 3 : 3,3, also 1 : 1,1.

Also ist bei der Operation auf eine N-Methylgruppe innerhalb 10% Fehlergrenzen eine Molekel Ameisensäure gefunden worden, entsprechend dem, was im Falle der Cannizzaro-Reaktion zu erwarten ist.

Zieht man ähnlich so die Bilanz für den eingesetzten Formaldehyd und den eingesetzten Methylalkohol, so ergibt sich in beiden Fällen ein Verlust von etwa 20%. Er ist auf Nebenreaktionen, sowie auf die Fehler der präparativen Darstellung und der Analysenmethoden zu setzen. Das gefundene Molekularverhältnis von N-Methylgruppen und Ameisensäure wird dadurch nicht unsicher, weil es sich ja um die Entscheidung handelt, ob auf je eine Methylgruppe eine Molekel Ameisensäure entsteht, oder ein ganzes Vielfaches davon, oder aber die Hälfte oder ein Drittel usw.

Dagegen macht der Befund, daß sich der eingesetzte Methylalkohol in den Reaktionsprodukten als solcher, als Methylal und als Ameisensäureester nur bis zu einem Betrage von etwa 80% wiederfindet, den Befund von Emde[43]) prüfungsbedürftig, daß man bei der Reaktion nach Plöchl auch dann Ameisensäuremethylester als Nebenprodukt erhält, wenn man Formaldehydlösung Ph. H. IV verwendet, die nach dem Verfahren von Gebauer[44]) von Methylalkohol befreit wurde.

Wir haben daher die Methylamindarstellung in der beschriebenen Apparatur auch mit 30%iger methylalkoholfreier Formaldehydlösung (Hiag) und Chlorammon, sowie mit Hexamethylentetramin[45]) und Salzsäure unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Aber wir erhielten dann in keinem Falle ein leichtflüchtiges Destillat mit Gehalt an Ameisensäuremethylester oder Methylal, sondern entweder überhaupt kein flüssiges Destillat oder, gegen Ende der Operation, wenige Tropfen dickflüssiges Destillat, das nur freie Ameisensäure und Formaldehyd neben Wasser enthielt.

Also ist der Befund von Emde so zu erklären, daß nach dem Verfahren von Gebauer unter Laboratoriumsbedingungen entgegen den

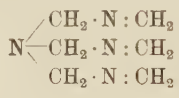
---

[43]) Emde, Apoth.-Ztg. 1125 (1929).

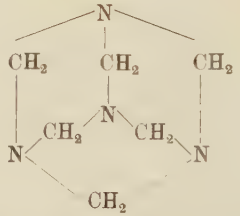
[44]) Gebauer, D.R.P. 470276; C. **100** I 2818 (1929).

[45]) Für die Methylaminbildung aus Hexamethylentetramin und Salzsäure legen Brochet und Cambier die Konstitutionsformel I für Hexamethylentetramin zugrunde, während II, von Duden aufgestellt, aus zahlreichen Gründen wahrscheinlicher ist (vgl. auch Meyer-Jacobson, Lehrbuch der organischen Chemie I. Bd. 1. Abt. S. 751).

I.



II.



Wir haben daher Hexamethylentetramin katalytisch mit Palladium-Bariumsulfat als Katalysator bei Atmosphärendruck zu reduzieren versucht, ein Versuch, der bis jetzt noch nicht ausgeführt worden zu sein scheint. Wir verwandten dazu dreimal aus absolutem Alkohol umkristallisiertes Hexamethylentetramin und ließen katalytisch erregten Wasserstoff sowohl auf Lösungen in absolutem Alkohol wie in Eisessig von verschiedener Konzentration einwirken. Wir konstatierten aber in keinem Falle die geringste Wasserstoffaufnahme. Das spricht gegen Formel I und für Formel II. Demgemäß formuliert man denn auch die Bildung von Hexamethylentetramin aus Ammoniak und Formaldehyd am einfachsten mit der Hydratform des Formaldehyds wie folgt:

$$6\,CH_2(OH)_2 + 4\,NH_3 = (CH_2)_6N_4 + 12\,H_2O\,.$$

Angaben der Patentschrift nicht aller Methylalkohol aus der Formaldehydlösung entfernt wird. Bestehen bleibt aber die von Emde erstmals ermittelte Bildung von Methylchlorid und Ameisensäure aus Paraform und Salzsäure unter den Bedingungen der N-Methylierung nach Plöchl; als wir dabei statt Paraform methylalkoholfreie Formaldehydlösung (Hiag) verwandten, erhielten wir gleichfalls beträchtliche Mengen Methylchlorid und Ameisensäure.

Wir benutzten dabei die gleiche Apparatur wie bei der Methylamindarstellung. Das Methylchlorid strich unabsorbiert durch die mit Wasser und Kalilauge beschickten Vorlagen, sowie einen dahinter geschalteten, mit Stangenkali und Natronkalk beschickten Trockenturm, während bei Gegenwart von hinreichend Ammonsalzen außer der verdrängten Luft kein Gas die Apparatur verläßt. Das Methylchlorid wurde im Gasometer über Kochsalzlösung aufgefangen und dadurch identifiziert, daß es mit charakteristischer grüner Flamme unter Entwicklung von Salzsäure brannte. Diese läßt sich leicht nachweisen, wenn man das Methylchlorid unter einem umgestülpten, mit Wasser ausgeschwenkten Becherglase brennen läßt. Es bilden sich dann nicht nur reichlich Salzsäurenebel, sondern man bekommt auch die Salzsäurereaktionen mit dem Inhalte des Becherglases.

Zu begründen bleibt schließlich noch, weshalb bei der Bilanz der Ameisensäure die bei der Reaktion auftretende Kohlensäure als Ameisensäure berechnet wurde.

Bei den zahlreichen Operationen, die wir durchführten, ergab sich, daß die Kohlensäuremenge, die auftritt, von der Art des Erhitzens abhängt. Wird schnell erhitzt, und besonders während der exothermen Phase (vgl. Kurvenblatt S. 24) die Wärmezufuhr nicht unterbrochen, so tritt mehr Kohlensäure und weniger Destillat auf, als wenn vorsichtig und langsam erhitzt wird, und man bei Beginn der exothermen Phase die Wärmezufuhr unterbricht.

Infolgedessen fassen wir mit Emde[46]) das Auftreten von Kohlensäure bei der N-Methylierung nach Plöchl nicht als Oxydationseffekt, sondern als thermischen Zerfall eines Ameisensäureesters auf, wie er allgemein den bekannten Reduktionen mit Ameisensäure zugrunde liegt, von denen wir folgende anführen:

Die Ameisensäureester gewisser hochmolekularer Alkohole werden bei der Destillation zu Kohlenwasserstoffen reduziert, so liefert Myricylalkohol Triakontan: $C_{29}H_{59} \cdot CH_2O \cdot CHO \longrightarrow CO_2 + C_{29}H_{59} \cdot CH_3$, und Cholesterinformiat Cholestan[47]). Tetramethyl-diamino-benzhydrol wird

[46]) Emde, Apoth.-Ztg. 1125, 1929.
[47]) D.R.P. 296741 (1917) (Elberfelder Farbwerke).

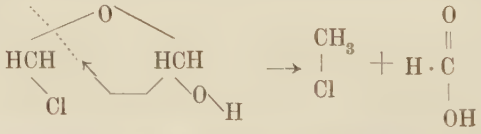
durch Erhitzen mit Ameisensäure und Chlorzink[48]) oder Natriumformiat[49]) zum entsprechenden Methan reduziert. p-Trimethoxytriphenylcarbinol wird schon durch viertelstündiges Kochen mit der zwanzigfachen Menge Ameisensäure glatt zu Tri-anisyl-methan reduziert[50]).

Daß Jones und Wheatley[51]) im Vakuum bei der Methylaminherstellung aus Formaldehydlösung und Chlorammon höhere Ausbeuten an Methylamin erhielten als ohne Vakuum, deuten wir gleichfalls dahin, daß bei der Reaktion thermischer Zerfall eines Ameisensäureesters in Kohlensäure und Methylderivat eine Rolle spielt; durch Vakuumanwendung wird der thermische Zerfall erleichtert.

Um aber die einzelnen Phasen und Zwischenprodukte der N-Methylierung mit Formaldehyd nach Plöchl unter Beweis zu stellen, wird es erforderlich sein, nach der von uns ausgearbeiteten Methodik nicht nur weitere Beispiele, in erster Linie die Herstellung von Dimethylamin aus Monomethylamin und von Trimethylamin aus Dimethylamin quantitativ zu untersuchen, sondern auch die noch unvollständig geklärten Reaktionen zwischen Formaldehyd und Salzsäure einzubeziehen. Das ist von anderer Seite in Angriff genommen, und es wird sich zeigen, ob das bisher nicht zur Diskussion gestellte Zwischenprodukt:

$$Cl \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot OH,$$

entstanden aus der Hydratform des Formaldehyds und Salzsäure, bei den Reaktionen eine Rolle spielt. Dieses Zwischenprodukt könnte nämlich in Chlormethyl und Ameisensäure zerfallen:



und seine Bildung stünde im Einklange mit der Entstehung von Dichlordimethylal $CH_2(OCH_2Cl)_2$ und „Dichlortetraoxymethylen“

$$Cl \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot OCH_2 \cdot O \cdot CH_2Cl$$

aus reinem Formaldehyd und Salzsäure[52]), sowie besonders mit der

---

[48]) Votocek u. Kranz, B. **42**, 1604 (1907).
[49]) Guyot u. Kovache, C. r. 156, 1324 (1903).
[50]) Kauffmann u. Tannovitz, B. **45**, 769 (1912): Kovache, A. ch. (9) **10**, 184 (1918).
[51]) Jones u. Wheatley, Amer. **40**, 1411 (1919).
[52]) Litterscheid, A. **316**, 171; Litterscheid, Thimme, A. **334**, 8, 31; Desculé, Bl. (3) **35**, 962; Henry, C. 1906, II 227; R. **26**, 73.

Bildung von Monochlormethyläther $Cl \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_3$, der nach C. S. Marvel und P. K. Porter[53]) mit 86—89% Ausbeute entsteht, wenn man durch ein Gemisch von 350 g Methylalkohol und 900 g Handels-Formaldehydlösung, das 252 g Formaldehyd enthält, während 4—5 Stunden einen schnellen Strom von Salzsäuregas leitet.

Die vorliegende Arbeit hat für den Fall des Methylamins aus Chlorammon und Formaldehyd den Beweis erbracht, daß man in erster Annäherung die N-Methylierung nach Plöchl als Cannizzaro-Reaktion gemäß folgendem Schema schreiben darf:

$$2\,CH_2O \xrightarrow{NH_4Cl} NH_2CH_3,\ HCl + HCOOH.$$

[53]) Organic Syntheses **9**, 58 (1929).

II. Herstellung von Methylal und andern Methylenäthern.

Wie im vorhergehenden Abschnitte I erörtert, tritt Methylal als Nebenprodukt bei der N-Methylierung nach Plöchl auf, wenn man gewöhnliche methylalkoholhaltige Formaldehydlösung verwendet. Unter dem Einflusse der Salzsäure, die dabei aus Chlorammon frei wird, verbindet sich ein Teil des Methylalkohols mit Formaldehyd zu Methylal:

(1) $$2\,CH_3OH + HCOH \longrightarrow CH_2(OCH_3)_2 + H_2O.$$

Ein anderer Teil des Methylalkohols geht in Ameisensäuremethylester über, weil sich bei der Reaktion Formaldehyd zu einem gewissen Betrage in N-Methylderivate und Ameisensäure verwandelt, welch letztere dann durch Methylalkohol zu Ameisensäuremethylester verestert wird. Zeitlich geht infolgedessen die Methylalbildung der Esterbildung voraus; die ersten Anteile des Destillates sind reicher an Methylal (Sdp. 42°) als an Ameisensäuremethylester (Sdp. 32°), aber bei den letzten Anteilen kehrt sich das Verhältnis um.

Verwendet man methylalkoholfreie Formaldehydlösung oder Hexamethylentetramin bei der N-Methylierung nach Plöchl, so sind wohl freie Ameisensäure, aber weder Methylal noch Ameisensäuremethylester als Nebenprodukte der Reaktion nachzuweisen. Die gegenteilige Beobachtung von Emde[1]) ist dahin richtigzustellen, daß die benutzte Formaldehydlösung nicht gänzlich von Methylalkohol frei war.

Diese Erfahrungen führten zu der Frage, ob es nicht gelingt, Methylal zum Hauptprodukte der Reaktion zu machen.

Die bis jetzt übliche Darstellungsmethode für Methylal stammt von E. Fischer und Giebe[2]) und besteht in der Anwendung ihrer allgemeinen Acetalisierungsmethode auf Formaldehyd und Methylalkohol:

Man übergießt fein gepulverten Paraformaldehyd mit der $2^1/_2$fachen Menge $1\,^0/_0$iger methylalkoholischer Salzsäure und erwärmt 12—15 Stunden auf 100°, oder man vermischt käufliche Formaldehydlösung mit der $1^1/_2$fachen Menge $2\,^0/_0$iger methylalkoholischer Salzsäure und

[1]) Emde, Apoth.-Ztg. 1929, 1125.
[2]) E. Fischer u. Giebe, B. **30**, 3054 (1897).

fügt ein der Formaldehydlösung gleiches Quantum gekörntes Chlorcalcium hinzu; nach 15 Stunden destilliert man ab und fraktioniert.

Als Ausbeute geben E. Fischer und Giebe im ersten Falle 80%, im zweiten 75% der Theorie an.

Unsere Überlegung war nun folgende: Von den Formen, in denen wir Formaldehyd zur N-Methylierung nach Plöchl verwandten, ist Hexamethylentetramin nicht nur die billigste, sondern auch als kristallisierte einheitliche Substanz die handlichste.

Hexamethylentetramin bildet mit konzentrierter wässeriger Salzsäure ein zunächst homogenes System, etwa:

$$(2) \qquad (CH_2)_6N_4 + 4\,HCl + 6\,H_2O \rightleftarrows 6\,CH_2O + 4\,NH_4Cl.$$

Dieses System wird durch Sekundärreaktionen unter Bildung von N-Methylderivaten und Ameisensäure verändert; dabei wird es schon bei gewöhnlicher Temperatur innerhalb einiger Tage inhomogen, weil Ammoniumchlorid auskristallisiert. Es fragt sich, ob diese Sekundärreaktionen langsam genug verlaufen, um bei Gegenwart von Methylalkohol die Bildung von Methylal nach der Gleichung

$$(3) \qquad (CH_2)_6N_4 + 4\,HCl + 12\,CH_3OH \longrightarrow 6\,CH_2(OCH_3)_2 + NH_4Cl$$

in wirtschaftlicher Ausbeute zu ermöglichen; die Geschwindigkeit der Bildung und der Zersetzung des Methylals durch Säuren [3]) lassen diese Möglichkeit zu.

Wir haben zunächst der käuflichen Formaldehydlösung, die zu den Methylamindarstellungen des Abschnittes I benutzt wurden, $^1/_3$ ihres Gewichtes an Methylalkohol zugesetzt, und z. B. folgenden Ansatz wie in Abschnitt I am Birektifikator und absteigenden Liebig-Kühler erhitzt.

225 g Ammoniumchlorid
600 g Formaldehydlösung (36,47 Gew. % Formaldehyd,
0,009 „ % Ameisensäure,
13,86 „ % Methylalkohol)
200 g Methylalkohol.

Im Gegensatze zu den entsprechenden Operationen ohne Methylalkoholzusatz schied sich wenige Minuten nach Beginn des Erhitzens eine klare Flüssigkeitsschicht nach oben ab, die sich mit der stärkeren unteren Schicht durch Schütteln nicht mischen ließ; nach 20 Minuten hatte sie eine ansehnliche Stärke erreicht, und die darunter befindliche wässerige Schicht war milchig getrübt und enthielt noch viel Chlorammon ungelöst. Bei 48° Innentemperatur setzte lebhafte Destillation ein. Die Siedetemperatur stieg schnell von 32°, der des Ameisensäure-

[3]) Delepine, Bl. (3) 25, 364.

methylesters, auf 41°, diejenige des Methylals, und hielt sich so bis gegen Ende der Destillation, die etwa eine Stunde dauerte.

Auch bei dieser Operation setzte nach dem Ende der Destillation Kohlensäureentwicklung ein, aber sie war weniger lebhaft und schneller beendigt als die bei den entsprechenden Operationen ohne Methylalkoholzusatz.

Die Bilanz der Operation war:

Einsatz	1025,0 g	
Kolbenrückstand		656,0 g
Destillat, flüssig		337,8 g
„ (Wasservorlagen)		7,4 g
Kohlensäure		19,0 g
Summe der Produkte		1020,2 g
Verlust	4,8 g = 0,47 %	

Das Destillat wurde in zwei Abteilen aufgefangen, I wog 233 g, II wog 104,8 g.

Der erste Anteil enthielt etwas über 3 %, aber der zweite 40 % Ameisensäuremethylester.

1. Spez. Gew. bei + 15°		0,8707	0,9011
2. Ameisensäuremethylester	Gew. %	3,45	40,04
3. Methylal		93,3	44,39
4. Oxydationswert für 1 g ermittelt (g O)		1,5274	1,1739
errechnet aus 2. und 3.		1,6066	1,3665
Differenz		0,0792	0,1926

Dieser Vorversuch zeigt, daß es durch Zusatz von Methylalkohol gelingt, die Ausbeute an Methylal absolut und prozentual erheblich zu steigern; es wurde erhalten 263,91 g Methylal und 50,00 g Methylformiat.

Infolgedessen sind wir dazu übergegangen, als Formaldehydquelle nicht die käufliche Formaldehydlösung, sondern Hexamethylentetramin und konzentrierte Salzsäure zu verwenden, dadurch wurde der Ansatz wasserärmer. Er bestand aus folgendem:

140 g Hexamethylentetramin (1 Mol)
400 g Salzsäure 1,19 (4 Mol)
400 g Methylalkohol (12 Mol).

Bei sofortiger Destillation erhielten wir nahezu die theoretische Menge Methylal mit einem Gehalt an Ameisensäuremethylester von nur wenigen Prozenten, z. B. bei obigen Mengenverhältnissen 456 g Gesamtdestillat, und zwar I = 406 g, spez. Gew. bei 15° 0,8668,
II = 50 g, spez. Gew. bei 15° 0,8443.

Die spezifischen Gewichte sind:

für Methylalkohol	0,792
für Methylal	0,855
für Methylformiat	0,975.

Wurde aber der Methylalkohol zu der Mischung von Hexamethylentetramin und Salzsäure erst zugegeben, nachdem im Verlaufe von 14 Tagen reichlich Chlorammon auskristallisiert war, und dann destilliert, so wurde ein Gemisch aus etwa $^3/_4$ Methylal und etwa $^1/_4$ Ameisensäuremethylester erhalten.

Das ist ein weiterer und recht augenfälliger Beweis für die Bildung von Ameisensäure aus Formaldehyd unter den Bedingungen der N-Methylierung nach Plöchl.

Wir haben dann weiter analog die Methylale hergestellt, die sich von Äthylalkohol, n-Propylalkohol, i-Propylalkohol und i-Amylalkohol ableiten, fanden aber, daß man für diese Fälle besser die Salzsäure zu dem erhitzten Gemisch aus Hexamethylentetramin und Alkohol hinzutröpfeln läßt.

So verfährt auch das Englische Patent Nr. 338 624 der Imp. Ind. zur Herstellung von Methylenäthern, das uns durch Nr. 7 des Chemischen Zentralblattes vom 18. 2. 1931 bekannt geworden ist. Es gibt als Beispiele Verfahren zur Herstellung von Methylendiäthyläther, Methylendi-n-butyläther und Dioxan, dagegen nicht von Methylal; zur Herstellung von Methylal fanden wir unsere oben mitgeteilte Arbeitsweise als der des englischen Patentes überlegen. Um aber die Methylenäther des Normal- und Isopropylalkohols, sowie das Amylalkohols herzustellen, verfährt man besser wie das E.P. für Äthylalkohol angibt: 12 Mol Alkohol und 1 Mol Hexamethylentetramin kocht man unter Rückfluß und fügt innerhalb einer Stunde 4 Mol Salzsäure in Form der 36%igen wässerigen Lösung hinzu. Dabei entwickelt sich genügend Reaktionswärme, um das Sieden ohne äußere Wärmezufuhr im Gange zu halten. Nach dem Abkühlen trennt man die obere Schicht ab und behandelt sie mit Calciumchlorid. Sie wird durch Destillation gereinigt und besteht aus dem Methylenäther des betreffenden Alkohols.

Für Normal- und Iso-Propylalkohol, sowie für Gärungs-Amylalkohol haben wir festgestellt, daß die Ausbeute etwas über 70% der Theorie liegt.

Verwendung von konzentrierter Schwefelsäure oder Chlorzink an Stelle von Salzsäure, oder Zusatz von Magnesiumoxyd bis zur neutralen Reaktion nach Beendigung der Bildung des Methylenäthers verbessern die Ausbeute nicht.

III. Blausäure aus Methylamin.

Der Besitz erheblicher Mengen reinen Methylaminhydrochlorids aus den im Abschnitt I beschriebenen Versuchen ermöglichte uns, im Modellversuche der Frage nach der Biogenese der Blausäure aus Methylamin nachzugehen. Diese Frage stellt sich wie folgt.

Blausäure[1]), ein starkes Gift für niedere und höhere Tiere, findet sich in zahlreichen höheren Pflanzen in glykosidischer Bindung, ob auch frei, wie für einige Fälle, besonders für Pangium edule behauptet wird, scheint uns nicht sichergestellt zu sein, weil bei älteren pflanzenphysiologischen Arbeiten häufig der Enzymwirkung beim Verletzen von Pflanzenteilen nicht Rechnung getragen worden ist. Auch bei nicht eigentlichen Blausäurepflanzen scheint Blausäure an Stellen lebhafter Zellteilung vorübergehend mit solcher Regelmäßigkeit in höheren Pflanzen aufzutreten, daß man sie als normales Stoffwechselprodukt ansprechen könnte. Bakteriell wird sie aus Proteinen gebildet; sie findet sich auch in Pilzen.

Blausäure spielt, wie in den letzten Jahren, hauptsächlich durch Warburg[2]) bekannt geworden ist, eine auffällige Rolle als positiver und negativer Aktivator bei fermentativen Prozessen. Angesichts der behaupteten Entwicklung freier Blausäure aus lebenden Blättern grüner Pflanzen, wie Thalictrum aquilegifolium, Lasia und Cyrtosperma-Arten, und besonders Pangium edule, ist die Feststellung von Warburg besonders interessant, daß Blausäure in sehr geringer Konzentration $\left(\frac{1}{20\,000}\text{ Mol}\right)$ die Kohlensäure-Assimilation stark hemmt, falls ohne Blausäure die Assimilation die Atmung an Intensität nicht erreicht. Dagegen hat Schroeder[3]) an nichtassimilierenden Pflanzen nie eine stimulierende, sondern stets eine hemmende Wirkung von Blausäure auf die Atmung beobachtet.

---

[1]) Beilstein 4. Aufl. Bd. II, 30 (1920) und Erg.-Bd. II, 23 (1929).

[2]) Warburg, Willstätter, Großmann, Ambros, H. **138**, 184 (1924); **151**, 286 (1925/26); Großmann, Dyckerhoff, H. **179**, 41 (1928 u. zw. 48 ff.; Warburg, Bio. Z. **163**, 252 (1925) und **201**, 486 (1928); Krebs, Naturwissenschaften **18**, 736 (1930); M. Dixon, K. A. C. Elliot, Bio. Journ. **28**, 812 (1929).

[3]) Schroeder, Jahrb. wiss. Botanik **44**, 409 (1907).

Die Biogenese der Blausäure ist noch ungeklärt. Franzen[4]) hat die Theorie aufgestellt, daß in der Pflanze Salpetersäure zu salpetriger Säure durch Formaldehyd reduziert wird (a), und diese weiter mit Formaldehyd unter Bildung von Blausäure und Kohlensäure reagiert (b):

(a) $2\,HNO_3 + HCOH \longrightarrow 2\,HNO_2 + H_2O + CO_2$

(b) $HNO_2 + HCOH \longrightarrow HCN + CO_2 + 2\,H_2O$.

Also wäre Blausäure als erstes Assimilationsprodukt des Stickstoffs anzusprechen. Experimentelle Stützen für diese Theorie sind unseres Wissens weder in vitro noch in vivo beigebracht worden; wahrscheinlich ist sie nicht gerade, weder vom chemischen noch vom physiologischen Standpunkte aus.

Ohne eine neue Theorie für die Biogenese der Blausäure aufstellen zu wollen, haben wir uns gefragt, ob nicht ein Zusammenhang zwischen Methylamin und Blausäure im Sinne des Vorganges

$$CH_3NH_2 + O_2 \rightleftarrows HCN + 2\,H_2O$$

bestehen könnte; Methylamin ist ja auch als biogene Substanz sowohl für Pflanzen wie für Tiere[5]) bekannt.

Wir haben daher modellmäßig Methylamin zu Blausäure dehydrieren versucht.

Gegen Permanganat in saurer Lösung ist Methylamin selbst bei Siedehitze beständig[6]), ebenso, wie wir feststellten, gegen verdünnte Lösungen von Chromsäure in wässeriger Schwefelsäure[7]). Als wir aber Chromsäure-Schwefelsäure in der für feuchte Kohlenstoffbestimmungen üblichen Konzentration auf Methylamin einwirken ließen, wurde es angegriffen. War dabei Chromsäure im Überschusse, so waren nur die normalen Oxydationsprodukte Kohlensäure, Wasser und Ammoniak nachweisbar. Überwog aber Methylamin gegenüber der Chromsäure, so trat daneben Blausäure in reichlicher Menge auf.

Diese erstmals beobachtete Dehydrierung von Methylamin zu Blausäure durch unvollständige Oxydation mit Chromsäure in Schwefelsäure reiht sich ein in ältere Beobachtungen: Methylamin zerfällt bei 1200 bis 1300° in Ammoniak, Stickstoff und Blausäure[8]). Läßt man eine wässerige Lösung von Methylamin abbrennen, so gibt die verbleibende wässerige Lösung Reaktionen auf Blausäure[9]). Diesen Versuch führten

---

[4]) Sitzungsber. Heidelb. Akad. 9. Abt. 1900.

[5]) Beilstein 4. Aufl. Bd. IV, 32 (1929) und Erg.-Bd. III/IV, 316 (1919).

[6]) Vorländer, Blau, Wallis, A. **345**, 267 (1906).

[7]) Wie sie z. B. Blank und Finkenbeiner, B. **39**, 1326 (1906) zur Bestimmung von Methylalkohol in Formaldehydlösung benutzen.

[8]) A. Müller, Bl. (2) **45**, 439.

[9]) Tollens, Z. 1866, 516.

wir so aus, daß wir konzentrierte wässerige Methylaminlösung aus einem Feinzerstäuber nach Emde[10]) durch den reduzierenden Kegel einer Bunsenflamme hindurch an einen Eisblock versprühten: Das abtropfende Wasser enthält dann reichlich Blausäure, nachweisbar als Berlinerblau, vgl. experimentellen Teil.

Oxydation von Methylamin mit Sulfomonopersäure liefert Formaldoxim, Nitromethan, Ameisensäure und Blausäure[11]). Methylaminhydrochlorid entwickelt mit Natriumhypobromitlösung langsam Stickstoff unter Bildung von Kohlenstofftetrabromid, Ameisensäure und Blausäure[12]). Leitet man bei 300° Methylamin mit Luft über Platinasbest, so entstehen Ammoniak, Methan, Dimethylamin und Blausäure[13]), und Blausäure bildet sich auch bei 380° mit Nickel[14]) als Dehydrierungskatalysator.

Schließlich dürfte es unseres Erachtens auf intermediärer Bildung von Blausäure beruhen, wenn wässerige Methylaminlösung beim Schütteln mit Sauerstoff in Gegenwart von Kupfer[15]) Formaldehyd und Ammoniak liefert, denn Blausäure gibt in neutraler Lösung mit dem Magnesium-Kupferpaar oder mit Devarda-Legierung (50% Cu, 45% Al, 5% Zn) gleichfalls Formaldehyd und Ammoniak[16]), und es ist auffällig genug, daß der umgekehrte Vorgang, die katalytische Reduktion von Formaldehyd und Ammoniak zu Blausäure, bis jetzt weder wissenschaftlich noch technisch hat verwirklicht werden können. Wir haben uns in diesem Zusammenhang überzeugt, daß reines Hexamethylentetramin in alkoholischer Lösung mit Palladium-Bariumsulfat als Katalysator keinen Wasserstoff bei Zimmertemperatur aufnimmt (vgl. vorhergehendes Kapitel).

Die Hydrierung von Blausäure zu Methylamin ist schon lange bekannt[17]).

Dies alles kann man für die Möglichkeit eines biogenetischen Zusammenhanges zwischen Blausäure und Methylamin anführen.

---

[10]) Chem. Z. (1929).
[11]) Bamberger, Seligmann, B. **35**, 4299 (1902).
[12]) Dehn, Americ. Soc. **31**, 1230; Oechsner de Coninck, C. r. **126**, 1042.
[13]) Barrat, Titley, Soc. **115**, 906.
[14]) Mailhe, de Godon, J. Pharm. (7) **16**, 228 (1917); Mailhe, A. ch. 9 **13**, 188; Sabatier, Gaudion, C. r. **165**, 227.
[15]) Traube, Schönwald, B. **39**, 183 (1906); Traube, B. **43**, 767 (1910).
[16]) Brunner, Rapin, C. 1908 II 677.
[17]) Debus, A. **128**, 201; Sabatier, Senderens, C. r. **140**, 183; Mendius, A. **121**, 139; Barratt, Titley, Soc. **115**, 903; Denham. Ph. Ch. **72**, 678: I. D. Riedel, D.R.P. 264, 528; Siewerts, Peters, Ph. Ch. **91**, 226.

Aber wahrscheinlich ist ein derartiger Zusammenhang beim heutigen Stande der Pflanzenphysiologie noch keineswegs.

Denn für den Fall, daß dieser mögliche Zusammenhang wirklich existiert, sollte man Parallelvorkommen von Blausäure und Methylamin oder mindestens von Blausäure und Aminen in Pflanzen erwarten.

Einer Zusammenstellung [18]) des Biolaboratoriums Oppau, die wir der Freundlichkeit von Herrn Prof. Dr. Klein verdanken, entnehmen wir, daß bis jetzt folgende Parallelvorkommen von Blausäure und Aminen in Pflanzen bekannt sind:

Name	Blausäure in	Art des Amins	Amin in
Arum maculatum	jungen Sprossen, unreifen Früchten	i-Butyl	Blüten
Cornus sanguinea	Blättern	Trimethyl-i-Amyl	Blüten
Cotoneaster, mehrere species	„	?	Blüten, Knospen
Crataegus pentagyna u. honesiana	„	Trimethyl	Knospen, Blüten
Prunus Padus	Rinde, Blüten, Knospen, Samen	Trimethyl-i-Amyl	Blüten
Prunus laurocerasus	„	Trimethyl-i-Amyl (Spur)	„
Ribes grossularia	Sprossen, Blättern	i-Amyl	„
Sambucus nigra	Blättern	„	Blüten, Sprossen
Mercurialis-Arten	fehlt	Methylamin	ganze Pflanzen

Wie man sieht, ist bis jetzt in keiner einzigen Pflanze Blausäure und Methylamin zusammen nachgewiesen; allerdings können auch die mikrochemischen Methoden zum Nachweise von Methylamin, besonders neben anderen Aminen und neben Ammoniak, durchaus nicht als empfindlich und zuverlässig bezeichnet werden.

Die Frage nach der Biogenese der Blausäure möchten wir also offen lassen, wenn sie auch durch unsere Modellversuche vielleicht eine neue Beleuchtung erfahren hat; grundsätzlich wird man bei der Biogenese der Bläusäure weniger an eine Verbindung der Einkohlenstoffreihe als an höhere Moleküle als Vorstufen denken müssen. Daraus folgt, daß Biomoleküle, welche die Nitrilgruppe enthalten, vielleicht den Weg zeigen können, welchen die Biogenese der Blausäure geht; von den

[18]) Nach folgenden Arbeiten: D. Rosenthaler, Beiträge zur Blausäurefrage, Schweiz. Apoth.-Ztg. 57—60 (1919—1922); Brunswick, Sitzungsber. Akad. Wiss. Wien 30, 383 (1921) und Öst. Bot. Z. 72, 58 (1923); Klein und Steiner, Jahrb. wiss. Bot. 68, 602 (1928); Steiner, Beitr. Biol. Pflanze 17, 247 (1929); Steiner u. H. Löffler, Jahrb. wiss. Botan. 71, 463 (1929).

Laboratoriumsreaktionen zur Bildung der Nitrilgruppe scheint uns in diesem Zusammenhange der Übergang der Aldoximgruppe zur Nitrilgruppe durch Dehydratisierung beachtenswert zu sein.

Experimenteller Teil.

Zum qualitativen Nachweise von Blausäure bei unvollständiger Oxydation von Methylamin mit Chromsäure-Schwefelsäure benutzten wir das unten abgebildete Kölbchen mit Schliffaufsatz, das uns auch in anderen Fällen zum Nachweise gasförmiger Reaktionsprodukte gute Dienste geleistet hat. Es ist standfest, handlich und billig [19]).

Abb. 3. Oxydationskölbchen mit Schliffaufsatz.
(Aus Helvetica chimica acta **14**, 892 (1931)).

Man beschickt den Kolben mit 4 g kristallisierter Chromsäure, 10 ccm 65%iger Schwefelsäure und 6 g Methylaminsulfat, und den Aufsatz mit 10 ccm Barytwasser. Bei gewöhnlicher Temperatur bleibt der Kolbeninhalt selbst innerhalb 24 Stunden inhomogen und unverändert; bei Wasserbadtemperatur zergeht er aber zu einer homogenen dicklichen Lösung, entwickelt jedoch nur wenig Gas. Erst wenn man über kleiner

[19]) Bezugsquelle: Glastechnische Werkstatt Keller & Cie, Basel, St. Johannvorstadt.

Flamme auf dem Drahtnetze erhitzt, setzt lebhafte Gasentwicklung ein und das Barytwasser trübt sich. Für den qualitativen Nachweis der Blausäure bricht man den Versuch ab, ehe das Oxydationsgemisch grünlich geworden ist; es riecht dann kräftig nach Blausäure, und im filtrierten Inhalte des Aufsatzes kann man Blausäure z. B. mit der Berlinerblaureaktion, der Rhodan- oder der Nitroprussidreaktion nachweisen. Diese Reaktionen fallen schon stark aus, wenn man nur wenige Minuten bis zur starken Gasentwicklung erhitzt hat, so daß das Barytwasser im Aufsatze milchig geworden ist.

Zur quantitativen Bestimmung der Blausäure benutzten wir den Halogenbestimmungsapparat nach Baubigny und Chavanne oder eine geeignet zusammengestellte Din-Denog-Apparatur. Dabei wurde der Kolben wie beim qualitativen Nachweise, aber die Vorlage entweder mit 10 ccm n/1-Kalilauge oder n/10-Silbernitratlösung beschickt. Die Oxydation wurde bis zur Grünfärbung des Gemisches durchgeführt und zum Schlusse eine Viertelstunde lang Luft durch die Apparatur geleitet. In der vorgelegten Kalilauge wurde die Blausäure argentometrisch bestimmt, während das aus der vorgelegten Silbernitratlösung ausgefallene Cyansilber direkt gewogen wurde. Die Resultate fallen nicht gleichmäßig aus, geben aber immerhin sicheren Aufschluß über die Größenordnung der entstandenen Blausäuremenge: Zwei Bestimmungen mit vorgelegter n/10-Silbernitratlösung lieferten 0,3682 und 0,2174 g AgCN, entsprechend 0,0744 und 0,0438 g HCN.

Theoretisch können nach der Gleichung:

$$3\,CH_3NH_2 + 4\,CrO_3 + 6\,H_2SO_4 \longrightarrow 3\,HCN + 2\,Cr_2(SO_4)_3 + 12\,H_2O$$

auf 4 g CrO_3 0,81 g HCN entstehen; die Ausbeute erreicht also größenordnungsmäßig etwa 10 % der Theorie. Sicher ist die Ausbeute verbesserungsfähig; dahingehende Versuche lagen aber nicht im Rahmen dieser Arbeit.

Als Vorlesungsversuch eignet sich folgende Anordnung: Über einen Trichter legt man ein Drahtnetz und darauf ein Stück Eis und stellt einen Bunsenbrenner so auf, daß seine etwa 5 cm hohe Flamme mit ihrer eben gelben Spitze sich auf der gleichen Höhe wie die Mitte des Eisstückes und etwa 5 cm von ihm entfernt befindet. Unter das Trichterrohr stellt man eine Porzellanschale zum Auffangen des Schmelzwassers. Dann versprüht man aus einem Feinzerstäuber nach Emde eine etwa 25 %ige wässerige Methylaminlösung so durch die gelbe Reduktionsspitze der Bunsenflamme gegen das Eis, daß die gelbe Flamme des brennenden Methylamins sich am Eise zerteilt; man versprüht so lange, bis sich etwa 20 ccm Schmelzwasser in der Porzellanschale gesammelt haben.

Dieses Schmelzwasser riecht intensiv nach Methylamin und gibt sehr intensiv die Reaktionen auf Cyanide. Man kann die Blausäure z. B. mit der Berlinerblaureaktion so darin nachweisen, daß man einige Kubikzentimeter Kalilauge und einige Tropfen Eisen (III)-sulfatlösung hinzufügt, kocht, bis die Lösung nur noch schwach nach Methylamin riecht, und dann einige Tropfen Eisen (III)-Chloridlösung hinzufügt. Man erhält Grün- bis Blaufärbung, nach einiger Zeit auch Flocken von Berlinerblau.

Blindversuche mit Wasser oder wässeriger Ammoniaklösung geben auf diese Art keine Spur von Blausäure.

IV. Rhodanwasserstoff aus Methylamin.

Während die Biogenese der Blausäure in Pflanzen nach dem vorhergehenden Abschnitte III noch dunkel ist, kann es kaum zweifelhaft sein, daß der Rhodanwasserstoff, der sich in Form von Salzen im tierischen und menschlichen Organismus, sowie in Form von Senföl und selbst in freiem Zustande in Pflanzen findet, durch biogene Schwefelung von Blausäurederivaten entsteht.

Denn Lang[1]) beobachtete, daß die in den tierischen Organismus eingeführten Nitrile einschließlich der Blausäure die Ausscheidung von Rhodanverbindungen bewirken, und Pascheles[2]) fand gleichfalls Rhodanbildung, als er auf Muskel und Rindsleber Cyannatrium einwirken ließ; Acidalbumin und Cystin, die beide locker gebundenen Schwefel enthalten, bilden in vitro Rhodan aus Cyannatrium, aber Albuminat, so gereinigt, daß es frei ist von locker gebundenem Schwefel, bildet kein Rhodan aus Cyannatrium.

Damit steht im Einklange, daß toxische Dosen von Blausäure durch Substanzen entgiftet werden können, die unoxydierten Schwefel enthalten[3]); als Gegengift gegen Blausäure gilt Natriumthiosulfat[4]), besser Schwefel und Dioxyaceton (Oxantin) bei intravenöser Einführung[5]).

Auch die technische Herstellung von Rhodaniden beruht auf der Vereinigung von Cyaniden mit Schwefel; so erklärt sich z. B. das Auftreten von Rhodanammon bei der Leuchtgasfabrikation.

Nachdem wir im vorigen Abschnitte III die Bildung von Blausäure aus Methylamin durch unvollständige Oxydation nachgewiesen hatten, stellte sich also die Frage, ob sich Methylamin durch Einwirkung von Schwefel im Sinne der Gleichung:

$$CH_3 \cdot NH_2 + 3\,S \longrightarrow HCNS + 2\,H_2S$$

in Rhodanide überführen läßt, ein Vorgang, der unseres Wissens bis jetzt noch nicht realisiert worden ist.

---

[1]) Lang, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **34**, 247 (1894).
[2]) Pascheles, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **34**, 281 (1894).
[3]) Vgl. Torsten Thunberg, Ergebn. Physiol. **11**, 341 (1911).
[4]) Lang, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **36**, 75 (1895).
[5]) A. W. Forst, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **128**, 1 (1928).

Wir versuchten das sowohl mit Schwefel wie mit Natriumthiosulfat und hatten in beiden Fällen Erfolg, wenn wir in Gegenwart von Wasser im Einschmelzrohr auf etwa 200° erhitzten, während bei gewöhnlicher Temperatur oder bei 100° keine Rhodanbildung zu konstatieren war.

Experimenteller Teil.

In 50 ccm einer 28%igen Lösung von Methylamin in Wasser wurde Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet.

In der einen Hälfte der hellgelben Lösung wurden 24 g kristallisiertes Schwefelnatrium (1 Mol) und darauf 12,6 g (4 Atom.) gefällter Schwefel gelöst. Die jetzt tiefrotbraune Lösung, die Haare und Haut energisch angreift, schied bei gewöhnlicher Temperatur schwarze Flocken von Schwefeleisen in geringer Menge aus; nach einigen Tagen ließ sich kein Rhodan nachweisen, auch nicht, nachdem die Lösung 12 Stunden lang im Einschmelzrohr auf 100° erhitzt worden war; beim Öffnen des erkalteten Rohres machte sich kein Druck bemerkbar. Erst nachdem die Lösung 24 Stunden im Einschmelzrohr auf 200° erhitzt worden war, war eine Veränderung sichtbar: Im Rohr war Schwefel in gelben Kristallen, sowie farblose Kristalle vermutlich von Rhodannatrium ausgeschieden, die wässerige Lösung war heller geworden. Beim Öffnen des Rohres entwich Schwefelwasserstoff unter starkem Druck. Sowohl die wässerige Lösung wie die farblosen Kristalle gaben nach geeigneter Vorbehandlung jetzt stark die Reaktionen auf Rhodan mit Silber und Ferrisalzen; die Rhodanbildung aus Methylamin dürfte im Sinne der oben angegebenen Gleichung verlaufen, aber wir haben das nicht quantitativ nachgewiesen, sondern uns auf den qualitativen Nachweis von Rhodan beschränkt.

Die zweite Hälfte der mit Schwefelwasserstoff gesättigten Methylaminlösung wurde mit 25 g kristallisiertem Natriumthiosulfat versetzt. Natriumthiosulfat wurde gewählt, weil bekanntlich[6]) Alkalirhodanid neben Alkalisulfit entsteht, wenn man die Lösung eines Thiosulfates mit Cyankalium und Natronlauge kocht:

$$Na_2S_2O_3 + KCN = Na_2SO_3 + KCNS.$$

Bei gewöhnlicher Temperatur löste sich nur ein Teil des Natriumthiosulfates auf; Rhodan war nicht nachweisbar, als das Gemisch 8 Wochen bei gewöhnlicher Temperatur gestanden hatte, auch nicht, als es 8 Stunden im Einschmelzrohr auf 100° erhitzt worden war.

---

[6]) v. Pechmann u. Manck, B. **28**, 2374 (1895); A. Gutmann, Z. analyt. Ch. **46**, 485 (1907).

Nachdem es dann aber 4 Stunden im Einschmelzrohr auf etwa 200° erhitzt worden war, entwich beim Aufschmelzen des erkalteten Rohres Schwefelwasserstoff unter starkem Drucke. Der Rohrinhalt bestand aus einer rötlichgelben Lösung mit massenhaften farblosen Kristallen. Die wässerige Lösung entwickelte beim Ansäuern mit Salzsäure stark Schwefelwasserstoff und schied Schwefel ab. Nach dem Filtrieren gab sie mit Eisen (III)-chlorid intensiv die Rhodanreaktion.

Die Kristalle, abgesogen und bis zur Farblosigkeit mit Wasser gewaschen, entwickelten mit Salzsäure viel Kohlensäure; die salzsaure wässerige Lösung gab mit Eisen (III)-chlorid keine Rhodanreaktion. Die Kristalle bestanden vielmehr im wesentlichen aus Natriumbicarbonat: Die Kristalle wurden 3 mal aus Wasser umkristallisiert, bis die wässerige Lösung ungefärbt war. 0,4118 g lufttrockene Kristalle hinterließen 0,2436 g Rückstand bei gelindem Glühen. 0,2295 g davon wurden zu 100 ccm in Wasser gelöst; 10 ccm von der Lösung verbrauchten gegen Methylorange 4,36 ccm n/10-HCl, entsprechend 0,02311 g Natriumcarbonat. Also bestand die kristallinische Ausscheidung aus Natriumbicarbonat.

Zusammenfassung.

Die vorliegende Arbeit führte zu folgenden Ergebnissen:

1. Bei der N-Methylierung mit Formaldehyd nach Plöchl entsteht unter Bedingungen, bei denen Methylamin das Hauptreaktionsprodukt ist, auf je eine Methylgruppe eine Molekel Ameisensäure wie bei der Cannizzaro-Reaktion der Aldehyde.

2. Eine neue Darstellungsmethode für Methylal und andere Dialkylmethylenäther aus Hexamethylentetramin, aliphatischen Alkoholen und Salzsäure wurde ausgearbeitet.

3. Aus Methylamin entsteht bei unvollständiger Oxydation (Dehydrierung) Blausäure im Sinne der Gleichung:

$$CH_3 \cdot NH_2 + O_2 \longrightarrow HCN + 2\,H_2O\,,$$

aber der Analogieschluß auf analoge biogene Bildung von Blausäure in lebenden Organismen aus Methylamin findet in den bis jetzt bekannten biochemischen Tatsachen keine Stütze.

4. Durch Schwefelung entstehen aus Methylamin Rhodanverbindungen im Sinne der Gleichung:

$$CH_3 \cdot NH_2 + 3\,S \longrightarrow HCSN + 2\,H_2S\,.$$

Curriculum vitae.

Am 18. August 1893 wurde ich, Thor Reidarson Hornemann aus Gjøvik, in Tysfjord (Norwegen) als Sohn des Pfarrers Reidar Hornemann und seiner Ehefrau Cathinca geb. Dahl geboren. Mein Vater ist verstorben, meine Mutter lebt in Hamar. Meine Schulausbildung erhielt ich an der Kathedralschule zu Trondhjem, wo ich das Mittelschulexamen 1909 ablegte und die erste Klasse des Obergymnasiums absolvierte. Wegen Krankheit mußte ich den Besuch des Gymnasiums unterbrechen und trat in die Apotheke in Ringsaker als Lehrling ein. 1915 legte ich die Assistentenprüfung, 1918 das Staatsexamen als Apotheker ab, nachdem ich 1917 und 1918 an der Universität Oslo Pharmazie studiert hatte.

Bis Frühjahr 1929 war ich in verschiedenen Apotheken tätig. Seitdem bin ich an der Universität Basel immatrikuliert.

Während meiner Studienzeit in Basel besuchte ich Vorlesungen und Übungen bei folgenden Herren Professoren: Casparis, Doerr, Emde, Fischer, Rupe, Senn, Zörnig.

Meine Dissertationsarbeit leitete Herr Prof. Dr. Emde in der Pharmazeutischen Anstalt der Universität Basel.